

The Effect of Bromocriptine on Clinical and Laboratory Findings of Active Rheumatoid Arthritis

Ebrahim Salehifar¹,
Maryam Mobini²,
Moghadaseh Behboudi¹,
Zahra Kashi²

¹ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of internal Medicine, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 31, 2011 ; Accepted August 14, 2011)

Abstract

Background and purpose: Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease characterized by articular destruction and systemic complications. The aim of this study was to investigate the effect of bromocriptine on clinical and laboratory findings of rheumatoid arthritis.

Materials and methods: In this randomized double-blind placebo-controlled cross-over clinical trial, 10 patients with rheumatoid arthritis were recruited. Although these patients had consumed modifying anti rheumatoid drugs (DMARDs) and prednisolone, they did not show a satisfying response to the drugs. The patients randomly received bromocriptine or placebo for three months and after two weeks as a washout period during which none of the treatments were done, the second course of treatment was started with the alternative drug. Serum level of prolactin, erythrocyte sedimentation rate and clinical criteria of disease activity including the number of swollen and tendered joints, morning stiffness and consumption of analgesics were measured at the beginning and at the end of each course of the treatment.

Results: Among the patients enrolled in the study, two did not continue because of the side effects of bromocriptine. In comparison with the placebo, bromocriptine was significantly more effective in reducing the severity of disease ($P < 0.05$) and the use of analgesics ($P < 0.05$). However, no clear decrease was observed in prolactin level and other clinical parameters.

Conclusion: This study showed relative improvement in the laboratory and clinical findings of rheumatoid arthritis with bromocriptine. Thus, more studies on this and other prolactin inhibitors in rheumatoid arthritis are recommended.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT138803232027N1)

Key words: Rheumatoid arthritis, prolactin, bromocriptine

J Mazand Univ Med Sci 2011; 21(85): 62-67 (Persian).

اثر بروموکریپتین بر علایم بالینی و آزمایشگاهی آرتريت روماتوئید

ابراهیم صالحی فر^۱
مریم مبینی^۲
مقدسه بهبودی^۱
زهرا کاشی^۲

چکیده

سابقه و هدف: آرتريت روماتوئید یک بیماری التهابی مزمن است که منجر به تخریب مفصلی و عوارض سیستمیک می شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر بروموکریپتین بر علایم بالینی و آزمایشگاهی آرتريت روماتوئید بود.

مواد و روش ها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی متقاطع دو سوکور با کنترل پلاسبو بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به آرتريت روماتوئید انجام شد. بیماران شامل افرادی بودند که علی رغم دریافت پردنیزولون و داروهای تعدیل کننده سیر بیماری پاسخ درمانی مناسبی نداشتند. بیماران به صورت تصادفی ابتدا بروموکریپتین و یا پلاسبو دریافت می کردند و بعد از یک دوره درمان ۳ ماهه، یک دوره ۲ هفته ای را بدون بروموکریپتین یا پلاسبو و به عنوان دوره پاکسازی سپری می کردند و سپس دوره سه ماهه بعدی با درمان دیگر شروع می گردید. سطح سرمی پرولاکتین، سرعت سدیمان گلبول قرمز و 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 ثبت می گردید.

یافته ها: از ۱۰ بیمار مورد بررسی، ۲ بیمار به علت عوارض بروموکریپتین مطالعه را ترک کردند. بروموکریپتین در مقایسه با پلاسبو در کاهش شدت بیماری موثر بود ($p < 0/05$) و نیاز به استفاده از مسکن را کاهش داد ($p < 0/05$). سطح پرولاکتین سرمی و سایر پارامترهای بالینی کاهش واضحی نداشت.

استنتاج: در این مطالعه بهبودی نسبی در علایم بالینی و آزمایشگاهی آرتريت روماتوئید با مصرف بروموکریپتین دیده شد. لذا پیشنهاد می شود مطالعات گسترده تری در این خصوص و سایر مهارکننده های پرولاکتین انجام شود.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT138803222027N1

واژه های کلیدی: آرتريت روماتوئید، پرولاکتین، بروموکریپتین

مقدمه

بیولوژیک نیز به آن اضافه گردیده اند، اما هزینه بالا و عوارض جانبی بالقوه (مصرف گسترده آن ها را محدود کرده است. لذا نیاز به مطالعات گسترده تری جهت یافتن داروهایی با هزینه و عوارض کمتر می باشد. آگونیست های دوپامین مانند بروموکریپتین مانع ساخت

آرتريت روماتوئید یک بیماری سیستمیک مزمن با شیوعی معادل ۱ درصد جمعیت دنیا بوده که با افت سریع عملکرد همراه می باشد (۱). داروهای تعدیل کننده سیر بیماری تاکنون به صورت گسترده در این بیماران مورد استفاده قرار گرفته اند و در سال های اخیر داروهای

E-mail: mmobine50@yahoo.com

مؤلف مسئول: مریم مبینی - ساری: خیابان رازی، بیمارستان امام خمینی (ره)

۱. دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۹۰/۳/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۴/۲۱ تاریخ تصویب: ۹۰/۵/۲۳

و ترشح پرولاکتین از طریق اتصال به رسپتورهای سطحی دوپامین می‌شوند (۲). پرولاکتین توسط سلول‌های لاکتوتروف در هیپوفیز قدامی ساخته می‌شود و اثرات لاکتوژن و ماموتروفیک دارد. از سال ۱۹۳۰ شواهدی از نقش آن در تعدیل و تحریک سیستم ایمنی نشان داده شده است (۴،۳). پرولاکتین در سلول‌های ایمنی نیز ساخته می‌شود (۵) و رسپتور آن بر روی لنفوسیت‌ها، منوسیت‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی نیز وجود دارد و منجر به تکثیر سلول‌های T و B می‌شود (۳). رسپتورهای پرولاکتین در لنفوسیت‌های ارتشاح یافته در سینیوم بیماران آرتریت روماتوئید دیده شده است و نقش پرولاکتین در تکثیر سلول‌های سینیال در این بیماران نشان داده شده است (۶).

چهار مطالعه از نوع Open-Lable بین سال‌های ۹۰ تا ۹۸ اثرات بروموکریپتین را در تعدادی از بیماران دچار آرتریت روماتوئید بررسی کردند. Marguerie و همکاران در سال ۱۹۹۰ بروموکریپتین را با پنی سیلامین در ۳۰ بیمار دچار آرتریت روماتوئید فعال مقایسه کردند و متوجه شدند بروموکریپتین بهبود بالینی قابل توجهی در مقایسه با پنی سیلامین ایجاد کرد ولی در ایجاد بهبودی آزمایشگاهی شامل کاهش CRP، ESR و سطوح کمپلمان، ناتوان بود (۷) در سال ۱۹۹۷ Figueroa سطوح فعالیت ایمنی را از نظر آزمایشگاهی روی ۹ بیمار دچار آرتریت روماتوئید که سه ماه تحت درمان با بروموکریپتین بودند بررسی کرد و ارتباط بین بهبودی علائم بالینی و کاهش فعالیت سیستم ایمنی را نشان داد (۸) در سال ۱۹۹۷ نیز Mader و همکاران ۵ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مقاوم به درمان را با ۵ میلی گرم بروموکریپتین تحت درمان قرار دادند و ۳ بیمار از ۵ بیمار در هفته ۱۲ درمان نتیجه قابل ملاحظه‌ای داشتند. گرچه این بهبود فقط در ۲ نفر بعد از ۶ ماه باقی ماند (۹).

Dougados و همکاران در سال ۱۹۸۸ به ۶ بیمار تحت درمان با سیکلوسپورین ۶/۲۵ میلی گرم روزانه بروموکریپتین تجویز کردند و تفاوتی از نظر علائم بالینی

آزمایشگاهی در بیماران ندیدند (۱۰).

مطالعات فوق گرچه شواهدی از خواص مثبت بروموکریپتین را نشان می‌دهند ولی هنوز اطلاعات بالینی دقیقی به صورت دو سوکور وجود ندارد که نقش آگونیست‌های دوپامین را در آرتریت روماتوئید مشخص کند. هدف از این مطالعه بررسی اثر بروموکریپتین بر علائم بالینی و آزمایشگاهی آرتریت روماتوئید و مقایسه آن با دارونما بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه اولیه به روش کارآزمایی بالینی متقاطع دو سوکور با کنترل پلاسبو بود که در سال ۱۳۸۸ و ۱۳۸۹ در یک کلینیک دانشگاهی در شهر ساری انجام شد. بیماران شامل ۱۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید با شدت خفیف یا متوسط، بر اساس معیارهای سال ۱۹۸۷ انجمن روماتولوژی آمریکا بودند (۱۱) که علی‌رغم دریافت حداقل ۳ تا ۶ ماه پردنیزولون و داروهای تعدیل‌کننده سیر بیماری، پاسخ درمانی مناسبی نداشتند (۱۲، ۱۳).

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از بیماران دچار سایکوز، زنان باردار و شیرده.

انجام این مطالعه با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده و بیماران فرم رضایت شرکت در مطالعه را امضا کردند.

داروهای مورد استفاده بیماران شامل پردنیزولون (همه بیماران)، متوترکسات (در ۸ بیمار)، هیدروکسی کلروکین (۷ بیمار) و آزاتیوپرین (۲ بیمار)، سیکلوسپورین (۱ بیمار) و سولفاسالازین (۱ بیمار) بود که در طی مطالعه ثابت باقی ماند.

تزریق عضلانی و یا داخل مفصلی کورتیکواستروئیدها در صورت نیاز انجام و ثبت می‌گردید اما انجام آن در چهار هفته آخر مطالعه به دلیل امکان تاثیر در ارزیابی بالینی مجاز نبود.

بیماران بصورت تصادفی و بر اساس قرعه‌کشی در

دموگرافیکی، بالینی و آزمایشگاهی بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همه بیماران یک دوره با بروموکرپیتین و یک دوره با پلاسبو درمان شدند و هر بیمار کنترل خود محسوب می‌گردید. دو بیمار به علت عوارض بروموکرپیتین شامل تهوع و سرگیجه مطالعه را ترک کردند. دو بیمار واجد پرولاکتین بیشتر از نرمال بودند که یک بیمار در گروه اول و یک بیمار در گروه دوم بود. در ۲ بیمار تزریق داخل مفصلی انجام شد که یک بیمار در گروه اول و یک بیمار در گروه دوم بود. دو بیمار بعد از استفاده از بروموکرپیتین بهبودی بالینی یافتند.

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیکی، بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به آرتروز روماتوئید

انحراف معیار ± میانگین	حداکثر	حداقل
سن	۶۹	۳۲
مدت ابتلا (سال)	۷/۱۱ ± ۶/۳	۱
خشکی صبحگاهی (دقیقه)	۶۷ ± ۵۸/۵	۰
تعداد مفاصل متورم و دردناک	۴/۲ ± ۱/۹	۲
*HAQ (۰-۳)	۱/۱۶ ± ۱/۰۴	۰
درد در هفته گذشته (۰-۱۰۰)	۵۵ ± ۳۱/۲	۵
میزان سلامتی در هفته گذشته (۰-۱۰۰)	۴۲ ± ۲۸	۵
ESR	۳۴/۱ ± ۱۶/۶	۱۰
پرولاکتین (ng/ml)	۱۱/۳ ± ۷/۸	۳/۹

* Health Assessment Questionnaire HAQ

بعد از دریافت بروموکرپیتین میزان خشکی صبحگاهی، میزان درد و سلامتی در هفته گذشته و تعداد مفاصل دردناک و متورم از نظر آماری معنی‌دار نبود ولی میزان رسوب گلبول‌های قرمز کاهش قابل توجهی داشت (جدول شماره ۲). سطح پرولاکتین قبل و بعد از مصرف بروموکرپیتین از $۷/۶ \pm ۱۳/۳۶$ به $۶/۱ \pm ۱۱/۵$ و قبل و بعد از مصرف پلاسبو از $۹/۳ \pm ۱۱/۵۲$ به $۱۹/۲ \pm ۱۴/۷۲$ رسید که در هیچ مورد از نظر آماری معنی‌دار نبود. پس از استفاده از بروموکرپیتین کاهش مشخصی در شدت بیماری ($p=۰/۰۲۵$) و استفاده از مسکن مشاهده گردید ($p=۰/۰۴۶$).

گروه A و یا B قرار می‌گرفتند و در یک گروه ابتدا بروموکرپیتین (مینو، ایران) به میزان ۱/۲۵ تا ۵ میلی‌گرم و یا پلاسبو از جنس لاکتوز (دانشکده داروسازی ساری، ایران) دریافت می‌کردند و بعد از یک دوره درمان ۳ ماهه، یک دوره ۲ هفته‌ای را بدون بروموکرپیتین یا پلاسبو و به عنوان دوره پاکسازی سپری می‌کردند و سپس دوره سه ماهه بعدی با درمان دیگر شروع می‌گردید. پزشک و بیمار از نوع مداخله اطلاعی نداشتند. بسته‌بندی و تحویل دارو توسط شخص ثالثی انجام می‌شد و ارزیابی بالینی بیمار توسط پزشک معالج بیمار برای هر بیمار ثبت می‌گردید. سطح سرمی پرولاکتین، سرعت سدیمان گلوبول قرمز (ESR) و معیارهای بالینی شدت بیماری شامل تعداد مفاصل متورم و دردناک و خشکی صبحگاهی، میزان مصرف مسکن و پرسشنامه ارزیابی سلامت (HAQ) در شروع و پایان هر مرحله درمانی ثبت می‌گردید و عوارض جانبی مورد پرسش قرار می‌گرفت. این پرسشنامه شامل ۲۰ سوال در قالب ۸ دسته از فعالیت‌های روزمره در بیماران مبتلا به آرتروز روماتوئید است که از ۰ تا ۳ نمره‌دهی شده و میانگین آن بیان می‌شود. اعتبار این پرسشنامه در بیماران ایرانی نشان داده شده است (۱۴). شاخص پاسخ درمانی نامناسب، عدم کنترل علائم بالینی بود. سطح پرولاکتین به روش ELISA (Diametra, Italy) اندازه‌گیری و سطح بالای ۱۹/۵ به عنوان هیپرپرولاکتینمی در نظر گرفته شد.

آنالیز آماری با استفاده از آزمون t برای متغیرهای کمی و Paired t-test برای مقایسه قبل و بعد از مداخله و Chi-square برای متغیرهای کیفی و آزمون‌های غیرپارامتریک Wilcoxon signed rank توسط نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۷ انجام شد.

یافته‌ها

۱۰ بیمار زن مبتلا به آرتروز روماتوئید فعال وارد مطالعه شدند. متوسط سن بیماران معادل $۵۱/۲ \pm ۱۰/۲$ و متوسط مدت بیماری $۶/۳ \pm ۷/۱۱$ سال بود. اطلاعات

جدول شماره ۲: تغییرات علایم بالینی و آزمایشگاهی در بیماران قبل و بعد از دریافت برومو کریپتین و پلاسبو

متغیر	قبل از برومو کریپتین	بعد از برومو کریپتین	سطح معنی داری	قبل از پلاسبو	بعد از پلاسبو	سطح معنی داری
خشکی صبحگاهی (دقیقه)	۷۹/۳۸ ± ۷۲/۶	۶۰/۶۲ ± ۷۱/۱	۰/۲۵	۷۰ ± ۷۷/۴	۴۲/۵ ± ۹۶/۸	۰/۳۸۴
تعداد مفاصل متورم و دردناک	۳/۲۵ ± ۲	۱/۸۸ ± ۱/۴	۰/۰۸۳	۲/۳۳ ± ۱/۸	۲ ± ۲	۰/۴۶۵
شدت بیماری* (متوسط/خفیف)	۱/۷	۶/۲	۰/۰۲۵	۳/۵	۶/۱	۰/۰۸۳
HAQ (۰-۳)	۰/۵۴ ± ۰/۵	۰/۵۹ ± ۰/۶	۰/۵۶۷	۱ ± ۰/۹	۰/۶۶ ± ۰/۷	۰/۱۴۰
درد در هفته گذشته (۰-۱۰۰)	۵۱/۲۵ ± ۲۳/۵	۴۸/۷۵ ± ۳۱/۸	۰/۷۹۴	۳۵/۸۳ ± ۳۸/۵	۴۱/۶۷ ± ۳۲/۵	۰/۴۰۲
میزان سلامتی در هفته گذشته (۰-۱۰۰)	۴۷/۵ ± ۲۲/۵	۴۲/۵ ± ۲۸/۶	۰/۳۸۲	۳۲/۵ ± ۳۴/۶	۳۸/۳۳ ± ۳۳/۷	۰/۳۱۵
ESR(mm/h)	۲۷/۶۲ ± ۱۷/۳	۲۳ ± ۱۴/۶	۰/۰۵۲	۲۴/۱۷ ± ۱۴/۱	۲۵/۸۳ ± ۲۲/۷	۰/۷۲۵
پرولاکتین (ng/ml)	۱۳/۳۶ ± ۷/۶	۱۱/۵ ± ۶/۱	۰/۶۱۳	۱۱/۵۲ ± ۹/۳	۱۴/۷۲ ± ۱۰/۲	۰/۷۲۵

* صورت کسر تعداد بیماران با شدت بیماری خفیف و مخرج تعداد بیماران با شدت بیماری متوسط می باشد.

بحث

علایم بالینی بیماران نشان داد (۸) ولی این بهبودی در مطالعه Dougados دیده نشد (۱۰). در مطالعه Marguerie و Mader نیز شواهدی از بهبودی در بیماران دیده شد (۹،۷). مطالعات فوق با حجم کم و بدون گروه کنترل بودند.

بر اساس شواهد، این مطالعه، اولین مطالعه به روش دو سوکور و با کنترل دارونما بر روی اثر برومو کریپتین بر علایم بالینی و آزمایشگاهی آرتریت روماتوئید می باشد. ما در این پژوهش، شواهدی از بهبودی را به دنبال استفاده از برومو کریپتین نشان دادیم. گرچه این مطالعه محدودیت هایی را نیز در بر داشت. با توجه با این که این مطالعه، یک مطالعه اولیه بود ما حجم کمی از بیماران را انتخاب کردیم. مطالعات با حجم بیشتر توصیه می شود. در این مطالعه ما از روش متقاطع استفاده کردیم. فایده این روش یکسان بودن گروه مورد و شاهد بود در نتیجه لازم نبود یکسان سازی بین گروه ها انجام گیرد و هر بیمار کنترل خود نیز محسوب می گردید. اشکال این روش این بود که بعد از مداخله اول به دلیل دارو یا پیگیری بهتر بیماران، از شدت بیماری تعدادی از بیماران کاسته شده بود و این ممکن است در نتیجه اثر بگذارد. ممکن است دوره ۲ هفته برای پاک سازی اثرات دارو کافی نبوده باشد. ما با برومو کریپتین عوارض جانبی آزار دهنده ای دیدیم که ناچار به قطع دارو شدیم. ممکن است استفاده از

در این مطالعه تصادفی دو سوکور با کنترل پلاسبو اثر برومو کریپتین در علایم بالینی و آزمایشگاهی آرتریت روماتوئید بررسی شد. این تحقیق نشان داد برومو کریپتین در کاهش شدت بیماری، مصرف مسکن های غیر استروئیدی و ESR تفاوت واضحی ایجاد کرد. کاهش در میزان خشکی صبحگاهی و تعداد مفصل متورم و دردناک دیده شد گرچه این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود.

مطالعاتی در خصوص پرولاکتین و بیماری های روماتیسمی وجود دارد. هیپرپرولاکتینمی در ۲۴ درصد بیماران پلی میوزیت، ۲۱ درصد بیماران مبتلا به لوپوس، ۶/۷ درصد مبتلایان به مولتیپل اسکلروزیس، ۳ درصد بیماران اسکلروزیس سیستمیک (۱۵) و ۳۶ درصد بیماران رایتز (۱۶) دیده شده است. در آرتریت روماتوئید شیوع هیپرپرولاکتینمی ۶ تا ۲۲ درصد ذکر شده است (۱۸-۱۵). در این مطالعه ۲ بیمار (۲۰ درصد) با پرولاکتین بیشتر از مقدار طبیعی داشتیم. شدت بیماری در هر دو بیمار متوسط بود و پس از گذراندن دوره ۳ ماهه اول شدت بیماری کاهش یافت. شواهدی از اثرات مفید برومو کریپتین در آرتریت پسونریزیسی، سندرم رایتز و یوئیت در اسپوندیلوآرترپاتی ها گزارش شده است (۲۳-۱۹). چهار مطالعه از نوع Open-Label اثرات برومو کریپتین را در آرتریت روماتوئید بررسی کردند. Figueroa اثر سه ماه درمان با برومو کریپتین را در کاهش فعالیت ایمنی و

می‌رسید. ممکن است علت معنی‌دار نشدن پارامترهای بالینی بیماران، حجم کم نمونه باشد. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات با حجم نمونه بیشتر و مدت درمان طولانی‌تر طراحی شود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه دوره دکتری داروسازی خانم دکتر مقدسه بهبودی می‌باشد.

داروهای کم‌عارضه‌تری از این مانند کابروگولین با تحمل بیشتری توسط بیماران همراه باشد. ما بیماران با بیماری شدید و آرتروز مقاوم را انتخاب کردیم. ممکن است بیماران با شدت کمتر بیماری نیز از این مداخله سود ببرند. همچنین به دلیل مسایل اخلاقی قادر به قطع درمان‌های زمینه‌ای بیماران نبودیم ولی با توجه به این‌که مطالعه از نوع متقاطع بود، هر بیمار کنترل خود محسوب می‌شد، در نتیجه نقش درمان زمینه‌ای به حداقل

References

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358(9285): 903-911.
2. Tindall, GT, Kovacs, K, Horvath, E, Thorner, MO. Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: a histological, immunocytochemical, ultrastructural, and morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55(6): 1178-1183.
3. Chuang E, Molitch ME. Prolactin and autoimmune diseases in humans. *Acta Biomed* 2007; 78(Suppl 1): 255-261.
4. Smith P. The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. *Anat Rec* 1930; 47: 119-129.
5. De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary* 2005; 8(1): 25-30.
6. 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): 1890-1900.
7. 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.
8. 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): 1022-1023.
9. Mader R. Bromocriptine for refractory rheumatoid arthritis. *Harefuah* 1997; 133(11): 527-529, 591.
10. Dougados M, Duchesne L, Amor B. Bromocriptine and cyclosporin A combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(10): 1333-1334.
11. Chen WS, Gong WC. Rheumatic disorders. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, Alldredge BK, et al. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 27-43.
12. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 363(9426): 2015-2021.
13. Abhari R, Mobini M, Fakhri M. The effect of atorvastatin on clinical and laboratory findings in rheumatoid arthritis. *Iran Med Sci Univ J* 2008; 15(58): 7-13.

14. Rastmanesh R, Faryar A, Eghbali M, Shabani Y, Mazinani E, Ebrahimi AA, et al. Translation and measuring the reliability of the Stanford health assessment questionnaire (HAQ) in Iranian patients with rheumatoid arthritis. *J Paramed Sci* 2009, 1(1): 16-25.
15. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanez Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 385-4.00
16. Jara LJ, Silveira LH, Cuéllar ML, Pineda CJ, Scopelitis E, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(7): 1292-1297.
17. Seriollo 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: 258-262.
18. 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: 252-257.
19. Eulry F, Mayaudon H, Lechevalier D, Bauduceau B, Ariche L, Ouakil H, et al. Treatment of rheumatoid psoriasis with bromocriptine. *Presse Med* 1995; 24(35): 1642-1644.
20. Weber G, Frey H. Treatment of psoriasis arthropathica with bromocriptine. *Z Hautkr* 1986; 61(20): 1456-1466.
21. Hedner LP, Bynke G. Endogenous iridocyclitis relieved during treatment with bromocriptine. *Am J Ophthalmol* 1985; 100(4): 618-619.
22. 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.
23. Palestine AG, Nussenblatt RB. The effect of bromocriptine on anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1988; 106(4): 488-489.