

## ACȚIUNEA BROMOCRIPTINEI ASUPRA CICLULUI ESTRAL ȘI ASUPRA DIESTRULUI PERSISTENT LA ȘOBOLANCE

I. Kun

Bromocriptina (BC) este un derivat semisintetic al ergocriptinei, un component al complexului, ergotoxinic din *Secara cornuta*. Spre deosebire de alți derivați ergotici, ea acționează în primul rând, prin stimularea receptorilor dopaminergici (Fuxe și colab., 1972). Se utilizează cu precădere în neuroendocrinologie, astfel pentru suprimarea lactației puerperale (Varga, 1972) și a galactoreei (Besser și colab., 1972), precum și în tratamentul altor stări hiperprolactinemice, ca în prolactinoame (Mornex și colab., 1978; Besser, 1978; Coculescu și colab., 1980; Thorner și colab., 1981), în anovulația, respectiv amenoreea „funcțională”, ca și în impotența la bărbați (Besser, 1972, 1978). Mai mult, BC s-a dovedit eficace în tratamentul acromegaliei (Liuzzi și colab., 1974), cit și ca antiparkinsonian (Calne și colab., 1974).

Bromocriptina, în ultimii ani, a fost intens cercetată. În experiențele noastre am examinat acțiunea ei asupra ciclului estral și asupra diestrului persistent la șobolance, dorind să contribuim la elucidarea rolului dopaminei (DA) în secreția gonadotropinelor și a prolactinei. Cercetările au fost efectuate cu bromocriptina metansulfonat, sintetizată la I.C.C.F. București, și cu un preparat din străinătate, avînd o compoziție similară. Astfel, ne-a fost posibilă și confirmarea acțiunilor biologice ale produsului nou indigen.

### Material și metodă

Prima parte a experiențelor s-a efectuat pe 68 de șobolance cu *ciclu estral normal*, fiind selectate dintr-un număr mai mare de animale, pe baza frotiurilor vaginale recoltate zilnic, timp de 1—3 săptămîni. În timpul acestei perioade de control, animalele au fost injectate s.c. cu ser fiziologic sau cu solvențul substanței (în preestrul, între orele 11—13), utilizîndu-se în continuare numai pe acelea care n-au prezentat tulburări de ciclu după administrarea placeboului.

A doua parte a experiențelor a fost făcută pe 108 animale cu *diestru persistent*, cu o durată de peste o săptămîină, apărut în condițiile recoltării frotiurilor. Administrările au fost efectuate tot între orele 11—13, fie o singură dată, sau o dată pe zi, timp de 3 zile consecutiv. Efectul substanțelor a fost comparat cu loturile marmor, tratate cu placebo.

Substanțele au fost utilizate sub formă de suspensie apoasă, ori sub formă de soluție alcoolică diluată cu apă distilată, rezultînd o suspensie foarte fină (în cazul injectării s.c. a BC metansulfonat).

### Rezultate

După cum se vede din tabelul nr. 1, la șobolance cu *ciclu regulat*, bromocriptina metansulfonat (BC m.s.) injectată s.c. înaintea perioadei

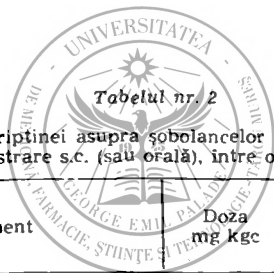
Tabelul nr. 1

Acțiunea bromocriptinei asupra ciclului estral normal la șobolance.  
Substanța a fost administrată s.c. în preestru, între orele 11—13.

Tratament	Doza mg/kgc	Nr. ani- malelor	Estru prelungit	Diestru persistent
Bromocriptina metansulfonat	1.25	11	3/11 <sup>1</sup>	3/11
	2,5	9	3/6 <sup>a</sup>	1/6
	5,0	13	9/18 <sup>b</sup>	0/18
	10,0	9	4/9 <sup>a</sup>	0/9
	20,0	10	10/10 <sup>b</sup>	0/10
Preparat de referință	20,0	13	14/14 <sup>b</sup>	1/14

<sup>1</sup> Cifrele reprezintă numărul răspunsului pozitiv supra numărului animalelor testate. Evaluarea statistică (față de perioada de control) prin testul  $\chi^2$  al lui Brandt și Snedecor.

a :  $0,05 > p > 0,01$ ; b :  $p < 0,001$ .



Tabelul nr. 2

Acțiunea bromocriptinei asupra șobolancelor cu diestru persistent.  
Administrare s.c. (sau orală), între orele 11—13.

Seria	Tratament	Doza mg/kgc	Nr. ani- malelor	Restabilirea ciclului estral (frecvența)
1	Lot martor Bromocriptina metansulfonat	3x0,5 s.c.	21	8.21 <sup>1</sup>
			21	15.21 <sup>a</sup>
2	Lot martor Bromocriptina metansulfonat	1,25 5,0 10,0 s.c.	15	5/15
			4	3/4
			6	2/6
			4	2/4
3	Lot martor Preparat de referință	2,5 s.c.	8	0/8
			8	5/8 <sup>b</sup>
4	Lot martor Bromocriptina metansulfonat	5,0 10,0 per os	9	3/9
			3	0/3
			9	3/9

<sup>1</sup> Cifrele reprezintă numărul răspunsului pozitiv supra numărului animalelor testate. Analiza statistică (față de lotul martor) prin testul  $\chi^2$  al lui Brandt și Snedecor.

a :  $p < 0,05$ ; b :  $< 0,01$

critice a preestrului, a provocat prelungirea estrului (Ep), efect evident mai ales după doze mari de 5, 10 și 20 mg/kgc (la 9'18, 4 9, respectiv la fiecare dintre cele 10 animale tratate). Preparatul de referință, în doză de 20 mg/kgc, a provocat Ep la fiecare animal tratat (ca și produsul nou), neconstatându-se deci nici o deosebire de răspuns la cele două substanțe în această doză. Nici una dintre substanțe n-a provocat practic diestru persistent.

La animalele cu *diestru persistent* (Dp, tabelul nr. 2) au fost efectuate mai multe serii de experiențe. S-a constatat că BC a dus la reparația ciclului normal numai în doze mici. Astfel, rezultatul cel mai bun a fost obținut după BC m.s. injectată în doză de 0,5 mg/kgc zi, timp de 3 zile consecutiv, ducând la reluarea ciclului estral la 15 din 21 animale (la lotul martor ciclul s-a reinstalat la 8 din 21). Un rezultat comparabil este și cel constatat după doza de 1,25 mg/kgc s.c., după care ciclul a reapărut la 3 din 4 animale, precum și efectul preparatului de referință în doză de 2,5 mg/kgc s.c. (reluarea ciclurilor la 5 din 8 șobolance).

Dozele mari, în schimb, au avut o eficacitate redusă sau nulă. Astfel, BC m.s. în doză de 5, respectiv 10 mg/kgc, a dus la restabilirea ciclurilor cu o incidență comparabilă cu cea observată la loturile martor, atât în cazul injectării s.c., cât și după administrare orală, prin sondă gastrică.

### Discuții și concluzii

La animalele cu ciclu regulat, BC a dus la prelungirea estrului, ceea ce indică un efect antiovulator (*Szentágothai* și colab., 1968, *Kun*, 1976). Acest efect a apărut mai ales după dozele mari de 5—20 mg/kgc, rezultat comparabil cu cel obținut de *Flückiger* (1978), care a găsit că  $DE_{50}$  a BC-ei pentru blocarea ovulației este de 20 mg/kgc s.c. Alți autori, ca *Seki* și colab. (1974), au constatat inhibarea secreției de LH prin BC la șobolance, iar *Melis* și colab. (1981), *Lachelin* și colab. (1977) la femei.

Acțiunea antiovulatoare nu poate fi atribuită efectului alfa-blocant al BC-ei, apărind și la derivații ergotici lipsiți de acest efect (*Flückiger*, 1978), iar implicația unui mecanism antiserotoninergic este neverosimilă, deoarece serotonina însăși are acțiuni antiovulatoare, după majoritatea datelor din literatura de specialitate.

Blocarea ovulației se datorește astfel, foarte probabil, stimulării receptorilor DA-ergici, acțiunea principală, cea mai caracteristică a medicamentului. O mulțime de date mai vechi și mai recente — între care și cele ale noastre — susțin acest mecanism. Astfel, în cursul anilor am constatat efect antiovular și după alți agonisți DA-ergici ca apomorfina, l-dopa, amantadina, amfetamina (*Kun* și colab., 1976, 1977, 1978, 1980, 1982 a), și stimularea secreției de LH după pimizid, un neuroleptic anti-dopaminergic puternic și selectiv (*Kun* și colab., 1982 b). Astfel, rezultatele noastre susțin opinia acelor care atribuie DA-ei un rol inhibitor în secreția de LH (*Fuxe* și colab., 1975, *Lachelin* și colab., 1977, *Beck* și colab., 1978, *Pontiroli* și colab., 1980, *Travaglini* și colab., 1981), fiind în contradicție cu mulți alți autori (*Weissman* și *Johnson*, 1976, *Flückiger*, 1978, *Clark* și colab., 1978).

La șobolance cu diestru persistent (majoritatea probabil pseudogestante, vezi *Kun*, 1976), BC a dus la reparația ciclurilor, dar numai în doze

mici. Acestea sînt comparabile cu dozele care în experiențele lui *Flückiger* (1978) au fost capabile să blocheze secreția de prolactină în testul de inhibare a implantării. Cunoscînd faptul că starea de pseudogestație este condiționată de hiperprolactinemie, pare verosimil că BC a acționat în primul rînd prin suprimarea hipersecreției de prolactină, stimulînd receptorii DA-ergici ai celulelor prolactinosecretoare hipofizare (*Clark și colab.*, 1978). Se știe că hiperprolactinemia inhibă atât eliberarea gonadotropinelor cît și acțiunea lor asupra gonadelor (*Besser*, 1978), consecințe ce s-ar elimina prin administrarea BC-ei.

Dacă efectul BC-ei s-ar fi limitat însă numai la scăderea prolactinemiei, dozele mari ar fi trebuit să fie mai eficiente. Or, în realitate, doar dozele mici au fost active. Eficiența acestora s-ar putea explica astfel și printr-o acțiune la nivelul receptorilor presinaptici ai neuronilor DA-ergici tuberoinfundibulari, BC reducîndu-le funcția inhibitoare asupra secreției de LH (*Martin și colab.*, 1981). Acești neuroni sînt hiperactivi în condițiile hiperprolactinemiei (*Gudelsky și Porter*, 1980), este deci greu de stabilit în ce măsură ar participa acțiunea presinaptică propriu-zisă a BC-ei și în ce măsură este responsabilă scăderea prolactinemiei în stimularea secreției de LH și reluarea ciclurilor.

În literatura de specialitate există cîteva date răslețe care susțin de asemenea participarea unor mecanisme independente de prolactină în restabilirea ciclului sexual de către BC. Astfel, *Van der Steeg și C. Bennink* (1977) au constatat reparația ciclului menstrual și a ovulației sub efectul BC-ei la femeile devenite amenoreice după contraceptive orale, avînd prolactinemia normală. De menționat faptul că fenomenele amintite n-au fost corelate cu modificările prolactinemiei induse de BC. Mai recent, *Kumasaka și colab.* (1983) au obținut rezultate asemănătoare.

Eficiența selectivă a dozelor mici de BC constatată în experiențele de față, s-ar putea datora și faptului că dozele mari blochează secreția de LH (printr-un mecanism DA-ergic postsinaptic, vezi rezultatele obținute la animale cu ciclu normal), neputînd astfel restabili ciclul, cu toate că ele reduc evident prolactinemia.

Rezultatele noastre pot fi corelate cu datele clinice, după care în amenoreea „funcțională” se utilizează doze relativ mici de BC (între 1,25—2,5 mg zi, vezi *Van der Steeg și Bennink*, 1977, *Kumasaka și colab.*, 1983), iar după doze mari s-a constatat inhibarea secreției de LH. Astfel de rezultate au obținut *Melis și colab.* (1981), după doza de 3,75 mg zi, administrată timp de 7 zile la femei ovariectomizate, iar *Schulz și colab.* (1978) după doze de 5—7,5 mg zi au observat scăderea secreției de progesteron — un semn indirect al reducerii de LH — la femei aflate în faza luteală. Spre deosebire de dereglările funcționale ale ciclului, în adenoamele hipofizare și în parkinsonism se întrebuițează doze mult mai mari (10—20, respectiv 20—300 mg/zi, vezi *Coculescu și colab.*, 1980, respectiv *Sas și Morray*, 1979).

Comparînd datele de mai sus cu cele obținute pe animale de experiență, se poate constata că sensibilitatea speciei umane față de acțiunile studiate ale BC-ei este de cca 60—70 de ori mai mare ca cea a șobolanilor (socotînd 60—70 kg greutatea corporală la om), dar relația dintre dozele inductoare de ciclu și cele antiovulatoare pare aproximativ aceeași.

*In concluzie*, datele noastre susțin ca în tratamentul amenoreei și anovulației „funcționale”, să se indice doze relativ mici de BC, deoarece acestea reduc prolactinemia, stimulând în același timp secreția de LH; dozele mari, în schimb, inhibă atât secreția prolactinică cât și procesul de ovulație.

### Bibliografie

1. Beck W., Hancke J. L., Wuttke W.: *Endocrinology* (1978), 102, 837;
2. Besser G. M. și colab.: *Br. Med. J.* (1972), 3, 669; 3. Besser G. M.: *Triangle* (1978), 17, 33; 4. Calne D. B. și colab.: *Br. Med. J.* (1974), 5942, 442; 5. Clark B. J. și colab.: *Triangle* (1978), 17, 21; 6. Coculescu M. și colab.: *Rev. roum. Méd. — Endocrinol.* (1980), 18, 277; 7. Flückiger E.: Ergot alkaloids and the modulation of hypothalamic function. In: *Pharmacology of the hypothalamus* (Ed.: Cox B., Morris I. D., Weston A. H.), Macmillan Press, London and Basingstoke, 1978, 137; 8. Fuxe K. și colab.: Action of dopamine receptor agonists in forebrain and hypothalamus: rotational behavior, ovulation and dopamine turnover. In: *Dopaminergic mechanisms* (Ed. Calne D. B., Chase T. N., Barbeau A.), Raven Press, New York, 1975, 223; 9. Gudelsky G. A., Porter J. C.: *Endocrinology* (1980), 106, 526; 10. Kumasaka T. și colab.: Estrogen and LHRH response in normoprolactinemic amenorrheic women taking bromocriptine and metergoline. In: *Neuropeptides, neurotransmitters and regulation of endocrine processes* (Ed. Endrőczy E. și colab.), Akad. Kiadó, Bp., 1983, 279; 11. Kun I.: Studiul experimental al unor interacțiuni farmacologice ale estrogenilor, cercetarea posibilităților de antagonizare: efectele unor medicamente neuro- și psihotrope asupra ciclului estral. Teza de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1976; 12. Kun I., Feszt G.: Effects of some dopaminergic and antidopaminergic drugs on the control mechanisms of the estrous cycle. Abstracts of 7th Internat. Congress Pharmacol., Paris, 1978; 13. Kun I. și colab.: *Endokrinologie* (1977), 70, 124; 14. Kun I., Feszt G., Sebestyén M.: *Rev. roum. Méd. — Endocrinol.* (1980), 18, 91; 15. Kun I.: Efectele medicamentelor neuropsihotrope asupra controlului ciclului estral: dovezi pentru rolul diferențiat al mecanismelor monoaminergice. Comunicare în șed. Cercului de farmacologie și terapeutică a USSM, filiala Mureș, 15 XII 1982 a; 16. Kun I. și colab.: Studiu comparativ al acțiunii lisuridului și pimizidului asupra secreției preovulatorie a FSH, LH și prolactinei la șobolane. Comunicare în șed. Cercului de farmacologie și terapeutică a USSM, filiala Mureș 15 XII 1982 b; 17. Lachlin G. C. L., Leblanc H., Yen S. S. C.: *J. clin. Endocrinol. Metab.* (1977), 44, 728; 18. Liuzzi A și colab.: *Idem* (1978), 46, 196; 19. Martin W. H. și colab.: *Ibidem* (1981), 52, 650; 20. Melis G. B. și colab.: *Ibidem* (1981), 53, 530; 21. Mornex R. și colab.: *Ibidem* (1978), 47, 290; 22. Pontiroli A. E. și colab.: *Acta Endocrinol.* (1980), 93, 271; 23. Sas M., Moray J.: *Ther. Hung.* (1979), 27, 104; 24. Schulz K. D. și colab.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1978), 132, 561; 25. Seki M. și colab.: *Endocrinology* (1974), 94, 911; 26. Szentégothai J. și colab.: *Hypothalamic control of the anterior pituitary*, 3rd ed., Akad. Kiadó, Bp., 1968; 27. Thorner M. O. și colab.: *J. clin. Endocrinol. Metab.* (1981), 53, 480; 28. Travaglini P. și colab.: *J. Endocrinol. Invest.* (1981), 4, 237; 29. Van der Steeg H. J.,

*Coelingh Bennink H. J. T.*: Lancet (1977), 1, 502; 30. *Varga L.*: Am. J. Obstet. Gynecol. (1973), 117, 75; 31. *Weissman B. A., Johnson D. F.*: Neuroendocrinology (1976), 21, 1.

*I. Kun*

### **EFFECTS OF BROMOCRIPTINE ON THE OESTRUS CYCLE AND ON THE PERSISTENT DIOESTRUS IN RATS**

In rats with regular oestrus cycles, bromocriptine (BC) administered s.c. before the critical period of the proestrus induced the prolongation of the oestrus, i.e. an antioviulatory effect. This appeared mainly after higher doses (5—20 mg/kg), and it may be attributed to the dopaminergic (DA) agonist action of BC.

In animals with persistent dioestrus, BC was able to restore the cycles, but only in small doses (e.g. 0.5 mg/kg day for 3 days). This effect may be explained — besides the prolactin-lowering action of BC through DA mechanism — by a presynaptic action on the autoreceptors of tuberoinfundibular neurons, reducing their inhibitory influence on the LH secretion.

Comparing our results with clinical data, we recommend small doses of BC in "functional" amenorrhoea and anovulation, because the higher doses block, besides the prolactin secretion, the ovulation, too.

---