Chlopenní vady při léčbě hyperprolaktinemie dopaminovými agonisty

Filip Gabalec, Jan Čáp, Jakub Radocha

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Nežádoucí vliv účinku dopaminových agonistů na srdeční chlopně vzbudil ve své době nebyvalý ohlas. Postupně s přibývajícím daty došlo k racionalizaci přístupu a indikaci dalších vyšetření jen v jednoznačně opodstatněných případech. Článek shrnuje současné znalosti o léčbě hyperprolaktinemie dopaminovými agonisty a riziku vzniku vady srdeční chlopně.

Klíčová slova: agonisté dopaminu – ergolinové deriváty/nežádoucí účinky – hyperprolaktinemie – chlopenní vady – nádory hypofýzy – prolaktinom

Valvular heart disease in relation to the treatment of hyperprolactinemia with dopamine agonists

Summary

Adverse effect of dopamine agonists on the heart valves aroused much attention some time ago. Gradually, as data accumulated, the approach to the problem was rationalised and further examinations were only recommended in indicated cases. The paper reviews the current knowledge about the treatment of hyperprolactinemia with dopamine agonists and the risk of valvular disease.

Key words: dopamine agonists – ergolines/adverse effects – heart valve diseases – hyperprolactinemia – pituitary neoplasms – prolactinoma

Úvod

Zvýšené riziko onemocnění srdečních chlopní ve smyslu fibrotizace chlopenní tkáně bylo zaznamenáno v roce 2006 u nemocných s Parkinsonovou chorobou léčených vysokými dávkami od ergotaminu odvozených agonistů dopaminu, jako je např. kabergolin a pergolid [1]. Evropská léková agentura (EMA) a následně Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) doporučily v roce 2008 doplnit texty doprovázející léčivé přípravky ze skupiny ergotaminových dopaminových agonistů o nová upozornění a kontraindikace týkající se rizika fibrotizace srdečních chlopní. Tato se projevuje zejména jako insuficience chlopně. U Parkinsonovy choroby existuje korelace mezi kumulativní dávkou agonistů dopaminu (DA) a závažností regurgitace srdeční chlopně. Na tu upozornil Schade et al, který z dat z registru ve Velké Británii potvrdil na rozsáhlé skupině nemocných s Parkinsonovou chorobou signifikantní zvýšení rizika poškození trikuspidální chlopně s následnou trikuspidální regurgitací při podávání dávky vyšší než 3 mg pergolidu nebo kabergolinu [2]. K obdobným závěrům došel i Zanettini [3]. Od 90. let minulého století se

stal kabergolin lékem 1. volby v léčbě hyperprolaktinemie [4]. Jeho běžné a rozšířené použití v endokrinologické praxi vyvolalo otázky o jeho bezpečnosti při chronickém užívání, přestože je užíván v daleko nižších dávkách, než jsou DA užívány u Parkinsonovy nemoci. I přesto, že první výsledky studií jsou poměrně uklidňující, dat o dlouhodobém užívání kabergolinu a jeho vlivu na srdeční chlopně přibývá teprve postupně. Text níže se zabývá dosud dosaženým poznáním.

Preparáty dostupné na trhu v České republice

Skupina ergotaminových dopaminových agonistů zahrnuje následující látky: bromokriptin, kabergolin, dihydroergokriptin, lisurid a pergolid. Tyto látky se používají především k terapii Parkinsonovy choroby. V České republice jsou ze skupiny ergotaminových dopaminových agonistů pro terapii Parkinsonovy choroby registrovány následující přípravky:

- s účinnou látkou bromokriptin – Medocriptine, Parlo-del
- s účinnou látkou kabergolin – nyní jen Dostinex (dříve Cabera, Cabergolin Sandoz, Cabergolin Arrow)

Již neregistrované přípravky:

- s účinnou látkou dihydroergokryptin – dříve Almirid
- s účinnou látkou pergolid – dříve Permax

Mechanismus nežádoucího účinku

Obecné negativní účinky dopaminových agonistů jsou dobře známé a jsou shrnuty v práci Gillamové [5]. V zásadě je lze rozdělit do 3 skupin:

- gastrointestinální obtíže – nejčastěji nauzea, zvracení, zácpa
- kardiovaskulární – posturální hypotenze
- neurologické – bolesti hlavy a ospalost

Nověji poznaným nežádoucím účinkem je impulzivní porucha chování osobnosti jako patologické hráčství (gambling), hypersexualita, nárazové nakupování a přejídání se. Většina je popsána v neurologii při léčbě Parkinsonovy nemoci vyššími dávkami DA [6], méně pak je známo o vzniku těchto poruch u nemocných léčených pro hyperprolaktinémii [7].

Při dlouhodobém používání ergotaminových dopaminových agonistů je známým nežádoucím účinkem rozvoj fibrózy, především kardiální. Hodnocení nových poznatků o zvýšeném riziku fibrózy u pacientů dlouhodobě léčených ergotaminovými deriváty naznačuje, že rozvoj fibrózy může nastat mnohem dříve, než jsou patrné její příznaky. Cesta k poznání mechanismu nežádoucího účinku byla delší.

V roce 1997 Connolly et al popsal sérii 24 případů neobvyklé valvulopatie u nemocných léčených fenfluraminem a fenterminem, což byla v té době v USA používána anorektika [8]. U obou bylo známo, že pokud jsou používány samostatně, vedou k plicní hypertenzi. U všech pacientů pak byla při ultrasonografickém vyšetření srdce nalezena regurgitace a specifický obraz chlopně – zúžení předního cípu v pravé i levé atrioventrikulární chlopně. Fenfluramin vede ke zvýšení hladin serotoninu blokací pumpy pro jeho reuptake. Fentermin (derivát amfetaminu) pak stimuluje neurony a udržuje vysoké hladiny neurotransmiterů (dopamin a noradrenalin). Podobný typ chlopenní vady byl popsán již dříve u karcinoidu [9,10].

V roce 2000 Rothman et al zjistili, že ke vzniku vady je třeba aktivace 2. podtypu 5-hydroxytryptaminového receptoru (5-HT_{2B}), který je vysoce exprimován v lidských srdečních chlopních [11]. V důsledku této aktivace vzniká mitogeneze a proliferace fibroblastů postupně vedoucí k valvulopatii [12,13]. Do buněčné signalizace po aktivaci 5-HT_{2B} receptoru je zahrnuta Ras-mitogenem aktivovaná proteinkináza (MAPK) a Src signalační kaskáda, které způsobují proliferaci fibroblastů. Aktivace receptoru zvyšuje ukládání extracelulární komponenty, jako jsou glykosaminoglykany, což vede k formaci plátu na chlopenních cípech a ztlustění subvalvulárního aparátu. Tento proces časem vede k tuhosti cípů a retrakci šlašinek. Výsledkem je zhoršená mobilita chlopně a špatné naléhání okrajů cípů chlopně vedoucí k regurgitaci [14].

Hyperprolaktinémie

Hyperprolaktinémie, přebytek sérového prolaktinu nad referenční laboratorní limit, je běžným problémem endokrinní praxe. Hyperprolaktinémie může být fyziologická, patologická nebo iatrogenní. Mezi příčiny přetrvávající nefyziologické hyperprolaktinémie (tj. vyskytující se mimo těhotenství nebo laktaci) patří léky, hypotyreóza a poruchy hypotalamu/hypofýzy. Rovněž vztah mezi některými léky, nejčastěji antipsychotiky, a hyperprolaktinemií je dobře znám. Mezi další léky se vztahem k hyperprolaktinemií patří některá antidepresiva, antiemetika a antihypertenziva. Hyperprolaktinémie může být vyvolána makroprolaktinem, který je výsledkem tvorby komplexů prolaktin-imunoglobulin. V tomto případě nejsou typické klinické příznaky kvůli omezené biologické dostupnosti a bioaktivitě. Nejčastější příčinou jsou prolaktinomy a ostatní adenomy hypofýzy (35–70 %) a idiopatická hyperprolaktinémie (28–46 %).

Agonisté dopaminu v léčbě hyperprolaktinémie

Agonisté dopaminových receptorů byli objeveni již v 70. letech 20. století. Využití DA k léčbě hyperprolaktinémie bylo založeno na faktu, že v hypotalamo-hypofyzárním systému dopamin tonicky inhibuje sekreci prolaktinu cestou dopaminových receptorů [15]. Samotný dopamin se váže na všechny podtypy dopaminových receptorů. Vazba DA na jednotlivé podtypy se pak mírně liší [16]. Stejně tak se liší jejich vazba na 5-HT_{2B} receptor, při níž kabergolin a pergolid mají vazbu velmi silnou, bromokriptin je parciální agonista a např. quinagolid nemá žádnou aktivitu. Během 90. let 20. století se stal v léčbě hyperprolaktinémie lékem 1. volby kabergolin, který je účinnější, má delší poločas, vyšší afinitu k D₂ receptoru a je lépe tolerován než bromokriptin [4,17]. Kabergolin pomáhá normalizovat hladiny prolaktinu u 73–96 % nemocných oproti 70–80 % nemocných užívajících bromokriptin [5]. Vede také k významnému zmenšení rozměru většiny prolaktinomů. Až 85 % nemocných rezistentních k bromokriptinu zareaguje na kabergolin. Nemocní rezistentní ke kabergolinu často reagují až na vyšší dávky. Skutečně rezistentní prolaktinomy jsou spíše vzácné, vyšší podíl je mezi těmi s genetickou komponentou onkogeneze (např. mutace v genu pro arylhydrokarbonový receptor-interagující protein (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein – AIP) [18]. Oproti bromokriptinu má kabergolin ještě tu výhodu, že jeho efekt přetrvává v konkrétních případech i po jeho vysazení až u jedné třetiny nemocných [19,20]. Kabergolin se používá v mnohem nižších dávkách než u Parkinsonovy nemoci, nejčastěji v dávce okolo 2 mg týdně rozdělných do několika dávek. S ohledem na to, že hyperprolaktinémie postihuje i mladší pacienty a léčba je chronická, může být dosaženo poměrně vysokých kumulativních dávek.

Léčba kabergolinem u hyperprolaktinémie a u Parkinsonovy choroby – stejné riziko chlopenní vady?

Užívání DA odvozených od ergotaminu byla věnována speciální pozornost. U nemocných léčených pro Parkinsonovu chorobu není o riziku plynoucím z podávání DA pochyb. Obě studie, které na problém upozornily, zároveň zdůraznily kumulativní efekt kabergolinu na riziko vzniku a závažnost chlopenní vady. Ve studii Schade et al bylo riziko vady vyšší při dávkách 3 mg na den a více a při léčbě delší než 6 měsíců. Zannettini pak potvrdil tuto hypotézu pro kumulativní dávku vyšší než 2 000 mg [2,3]. U jedné třetiny nemocných s vícečetným postižením a u poloviny s postižením jedné chlopně došlo po vysazení medikace k regresi nálezů [21]. Dávky užívané v léčbě hyperprolaktinémie, jak již bylo zmíněno, jsou nižší (0,5–2 mg/týden). Kumulativní dávky dosažené ve studiích u nemocných s hyperprolaktinemií pak byly desetinné (200–600 mg) oproti studiím s Parkinsonovou nemocí. Nemocní ve studiích jsou rovněž mladší, a mají tedy s ohledem na věk méně kardiiovaskulárních rizik.

Od roku 2008 se problémem vztahu kabergolinu a vzniku chlopenních vad zabývalo několik studií. Většina z nich byly observační studie případů a kontrol u nemocných již léčených kabergolinem. Častěji byla ve studiích porovnávána funkce srdečních chlopní s kontrolní skupinou než oproti stavu chlopní před léčbou. Jedna z prvních observačních studií případů a kontrol byla práce Colao et al. V této práci porovnávali sonografické nálezy u pacientů s hyperprolaktinemií léčených kabergolinem s pacienty s nově vzniklou hyperprolaktinemií a kontrolami. Prevalence středně závažné trikuspidální insuficience byla 54% v léčené skupině, 18% u kontrol a žádná u nemocných s nově vzniklou hyperprolaktinemií. Relativní riziko (RR) dosáhlo hodnoty 3. Relativní riziko na ostatních chlopních bylo vyšší než 1, ale statisticky nevýznamné. Prevalence středně závažné trikuspidální insuficience byla 72% oproti 36% u nemocných léčených vyšší kumulativní dávkou (> 280 mg) [22]. Další studie nepotvrdily vyšší výskyt klinicky významné chlopenní vady [23–36]. Některé studie uvádějí vyšší výskyt mírné trikuspidální insuficience. Metaanalýza 8 výše uvedených studií ukázala poměr šancí – „odds ratio“ (OR) 1,92 pro mírnou až středně závažnou trikuspidální regurgitaci. I po vyloučení studie Colao zůstalo OR zvýšené – 1,7 [37]. Klinický význam těchto vad zůstává nejasný. Jedním z možných vysvětlení, proč je postižena právě trikuspidální chlopě, je vyšší denzita 5-HT_{2R} receptorů na této chlopni. Současně nebyla prokázána vyšší prevalence vady jiné chlopně. Zmíněné observační studie mají své limity. Časté je riziko selekční bias a nadhodnocení vad při nezaslepení případu pro kardiologa provádějícího ultrasonografické (USG) vyšetření. Kontroly jsou vybírány mezi zdravými jedinci než u nemocných s hyperprolaktinemií a neléčených kabergolinem. Prospektivních studií je velmi málo. Delgado et al sledovali

svou původní skupinu další 2 roky a poté znovu vyšetřili nemocné ultrasonograficky. Nepozoroval žádnou progresi již zjištěné chlopenní vady ani nárůst prevalence [38]. Auriemma et al sledovali 40 nemocných v léčbě kabergolinem (medián léčby 60 měsíců) a rovněž nezjistili vyšší výskyt stopové, mírné nebo klinicky signifikantní chlopenní vady po 2 a 5 letech léčby [39]. Velká skupina nemocných (192) byla sledována ve Velké Británii minimálně 2 roky. V této skupině byla převaha mužů a makroprolaktinomů. Medián kumulativní dávky mezi 1. a 2. USG vyšetřením byl 97 mg, respektive 232 mg. Nebyl potvrzen zvýšený výskyt chlopenních vad [40].

Recentně Vroonen et al provedli prospektivní sledování nemocných léčených pro prolaktinom a idiopatickou hyperprolaktinemií. Studie se účastnilo 100 nemocných, z toho 71 žen s mediánem věku 41,5 roku. 89 nemocných mělo prolaktinom, idiopatickou hyperprolaktinemií zbývajících 11. Medián mezi prvním a posledním USG vyšetřením byl 62,5 měsíce (34–77), medián celkové doby léčby kabergolinem pak byl 124,5 měsíce. Medián kumulativní dávky kabergolinu byl > 277 mg. Mezi nemocnými nebylo nalezeno klinicky relevantní poškození srdečních chlopní nebo kalcifikace [41].

Léčba kabergolinem u akromegalie, klinicky funkčních adenomů a Cushingova syndromu – výsledky studií

V některých případech je kabergolin využíván i v léčbě akromegalie [42] a Cushingovy choroby [43]. Jeho užití v léčbě klinicky afunkčních adenomů je sporné [44]. Ve studii, v níž bylo sledováno po dobu nejméně 4 let 52 akromegaliků (26 léčených kabergolinem), byla incidence chlopenní regurgitace a remodelace stejná u obou skupin. Ke změnám na srdci může docházet i vlivem nadbytku růstového hormonu, nebyla nalezena ani korelace s hladinami IGF1. U nemocných s Cushingovou chorobou nebo klinicky afunkčními adenomy nebyla doposud provedena žádná systematická studie.

Bromokriptin

Dat o bromokriptinu je velmi málo. Bromokriptin má daleko menší afinitu k 5-HT_{2B} receptoru, a tak se předpokládá, že by jeho vliv na vznik chlopenní vady měl být daleko menší. Nicméně existují kazuistická sdělení a hlášení v systému nežádoucích účinků o chlopenní regurgitaci o pleuropulmonální fibróze nemocných s Parkinsonovou nemocí léčených vysokými dávkami bromokriptinu. V jedné ze studií, kde bylo 19 nemocných s hyperprolaktinemií léčených bromokriptinem v průměru 54,8 měsíců, byla prevalence stopové trikuspidální insuficience vyšší než u kontrol, ale stejná jako při léčbě kabergolinem [25].

Kdy indikovat ultrasonografické vyšetření srdce?

Z bezpečnostních důvodů doporučuje Evropská léková agentura (European Medicines Agency) ultrasonografické vyšetření srdce u pacientů s prolaktinomem léčených kabergolinem (2D echo) již na začátku léčby. Vy-

šetření se pak má opakovat po 3–6 měsících a následně v 6–12 měsíčním intervalu. Toto schéma nemá dostatečnou oporu v důkazech a vedlo by nejen v našich podmínkách k nadbytečným vyšetřením.

Doporučené postupy Endocrine Society pak navrhuji ultrasonografické vyšetření jen u nemocných užívajících vysoké dávky kabergolinu (> 3 mg/týden).

O selekci pacientů hovoří ve svém souhrnu i Americká asociace klinických endokrinologů (AAE) [45]. Navrhuje ultrasonografické vyšetření pouze u nemocných se známým kardiovaskulárním onemocněním. S ohledem na vyšší frekvenci srdečních vad a absenci dat o nežádoucích účincích léčby kabergolinem ve vyšším věku mohou být kandidáty na vyšetření i nemocní starší 50 let. Dalším rizikovým faktorem mimo vysoké dávky kabergolinu je ještě hypertenze, která může potencovat vliv na vznik fibrózy.

Závěr

Kabergolin je v léčbě hyperprolaktinémie široce užívaný lék. Při jeho užití v léčbě prolaktinomů a akromegalie nebylo prokázáno zvýšené riziko významné chlopenní vady ani korelace s délkou léčby nebo kumulativní dávkou. U nemocných užívajících dávky kabergolinu > 3 mg/týden po dlouhou dobu je vhodné ultrasonografické vyšetření srdce k posouzení chlopenních vad. Při typických dávkách kabergolinu 1–2 mg/týden je doporučovaný rutinní screening chlopenních vad sporný a posouzení je nutné individuálně. K eliminaci vysoké kumulativní dávky je vhodné zkusit v případech, v nichž je to možné, dlouhodobou léčbu přerušit.

Literatura

- Nutt JG, Wooten GF. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2005; 353(10): 1021–1027.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356(1): 29–38.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356(1): 39–46.
- dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL et al. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary* 2011; 14(3): 259–265. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-010-0290-z>>.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27(5): 485–534.
- Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med* 2014; 174(12): 1930–1933. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5262>>.
- Andela CD, Scharloo M, Pereira AM et al. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. *Pituitary* 2015; 18(5): 752–776. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-015-0636-7>>.
- Connolly HM, Cray JL, McGoon MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337(9): 581–588. Erratum in *N Engl J Med* 1997; 337(24): 1783.
- Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993; 87(4): 1188–1196.
- Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS et al. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995; 92(4): 790–795.
- Rothman RB, Baumann MH, Savage JE et al. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000; 102(23): 2836–2841.
- Jahnichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT2B receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol* 2005; 513(3): 225–228.
- Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med* 2007; 356(1): 6–9.
- Hutcheson JD, Ryzhova LM, Setola V et al. 5-HT(2B) antagonism arrests non-canonical TGF-beta1-induced valvular myofibroblast differentiation. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 53(5): 707–714. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmcc.2012.08.012>>.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001; 22(6): 724–763.
- Pivonello R, Ferone D, Lombardi G et al. Novel insights in dopamine receptor physiology. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(Suppl 1): S13–S21. Erratum in *Eur J Endocrinol* 2007; 157(4): 543.
- Molitch ME. Pituitary tumors: cabergoline versus bromocriptine: a meta-analysis? *Nature reviews. Endocrinology* 2011; 7(5): 254–255. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.33>>.
- Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(5): 651–662. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0236>>. Erratum in *Eur J Endocrinol* 2012; 167(6): 887.
- Hu J, Zheng X, Zhang W et al. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2015; 18(5): 745–751. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-014-0617-2>>.
- Dekkers OM, Lagro J, Burman P et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 43–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-010-1238-x>>.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al. Regression of cardiac valvulopathy related to ergot-derived dopamine agonists. *Cardiovasc Ther* 2011; 29(6): 404–410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00169.x>>.
- Colao A, Galderisi M, Di Sarno A et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10): 3777–3784. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1403>>.
- Halperin I, Aller J, Varela C et al. No clinically significant valvular regurgitation in long-term cabergoline treatment for prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(2): 275–280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04349.x>>.
- Elenkova A, Shabani R, Kalinov K et al. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(1): 17–25. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0121>>.
- Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary* 2012; 15(1): 44–49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-011-0339-7>>.
- Tan T, Cabrita IZ, Hensman D et al. Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73(3): 369–374. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03827.x>>.
- Herring N, Szmigielski C, Becher H et al. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(1): 104–108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03458.x>>.
- Vallette S, Serri K, Rivera J et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with

- prolactinomas. *Pituitary* 2009; 12(3): 153–157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-008-0134-2>>.
29. Devin JK, Lakhani VT, Byrd BF et al. Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2008; 14(6): 672–677.
30. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract* 2008; 62(12): 1864–1869. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01779.x>>.
31. Kars M, Delgado V, Holman ER et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3348–3356. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2658>>.
32. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(1): 1–5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0213>>.
33. Wakil A, Rigby AS, Clark AL et al. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(4): R11–R14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0365>>.
34. Lafeber M, Stades AM, Valk GD et al. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(4): 667–675. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0989>>.
35. Khare S, Lila AR, Patil R et al. Long-term cardiac (valvulopathy) safety of cabergoline in prolactinoma. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21(1): 154–159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.196010>>.
36. Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(11): 906–913. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70212-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70212-8)>. Erratum in *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(11): e10.
37. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C. Cabergoline use and risk of fibrosis and insufficiency of cardiac valves. Meta-analysis of observational studies. *Herz* 2013; 38(8): 868–880. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00059-013-3816-0>>.
38. Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW et al. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(1): 99–105. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04326.x>>.
39. Auriemma RS, Pivonello R, Perone Y et al. Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(3): 359–366. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0231>>.
40. Drake WM, Stiles CE, Bevan JS et al. A Follow-Up Study of the Prevalence of Valvular Heart Abnormalities in Hyperprolactinemic Patients Treated With Cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 4189–4194.
41. Vroonen L, Lancellotti P, Garcia MT et al. Prospective, long-term study of the effect of cabergoline on valvular status in patients with prolactinoma and idiopathic hyperprolactinemia. *Endocrine* 2017; 55(1): 239–245. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1120-5>>.
42. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2443>>.
43. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 223–230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1533>>.
44. Greenman Y, Cooper O, Yaish I et al. Treatment of clinically non-functioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(1): 63–72. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-0206>>.
45. Samson SL, Ezzat S. AACE/ACE Disease State Clinical Review: Dopamine Agonists for Hyperprolactinemia and the Risk of Cardiac Valve Disease. *Endocr Pract* 2014; 20(6): 608–616. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP14148.RA>>.

MUDr. Filip Gabalec, Ph.D.

✉ filip.gabalec@fnhk.cz

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 28. 7. 2017

Přijato po recenzi 4. 9. 2017