

# Wpływ pochodnych sporyszu na powstawanie zwłóknień

Piotr Alster, Andrzej Friedman

Klinika Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Pochodne sporyszu są grupą agonistów receptorów dopaminowych D<sub>2</sub> wprowadzoną do leczenia choroby Parkinsona w Wielkiej Brytanii w 1976 roku. Jedną z przesłanek dla rozwoju leków z tej grupy było występowanie dyskinez jako powikłania stosowania lewodopy. W ciągu czterech dekad od wprowadzenia tej grupy leków znacząco poszerzyły się wskazania do ich stosowania. Poza neurologią wykorzystuje się je w takich specjalnościach, jak: gastroenterologia, endokrynologia, kardiologia, ginekologia i położnictwo. Celem pracy jest przedstawienie problemu występowania zwłóknień u pacjentów stosujących pochodne sporyszu.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (4): 173–177*

**Słowa kluczowe:** bromokryptyna, dopamina, kabergolina, pergolid, zwłóknienie

## Wprowadzenie

Pochodne sporyszu są grupą leków stosowanych między innymi w gastroenterologii, endokrynologii, kardiologii, ginekologii i położnictwie [1]. Ich szerokie wykorzystanie w farmakoterapii przyczyniło się do wykazania wielu działań niepożądanych, do których należą zwłóknienia. Celem artykułu jest przedstawienie zagadnienia działań niepożądanych pochodnych sporyszu. Bromokryptyna, pierwszy lek z grupy pochodnych sporyszu, wywołuje zaburzenia ruchowe w mniejszym stopniu niż lewodopa. W kolejnych

latach wprowadzono leki będące pokrewnymi substancjami bromokryptyny.

Krokiem milowym w historii pochodnych ergotaminy było wprowadzenie pergolidu — półsyntetycznego leku stosowanego w leczeniu choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*). Wprowadzenie go do użytku oraz późniejsze uwzględnienie tego leku w wytycznych dotyczących leczenia spowodowało powstanie licznych wątpliwości związanych ze stosowaniem pochodnych sporyszu [2]. Wysokie powinowactwo pergolidu do receptorów 5HT<sub>2B</sub> wkrótce powiązано ze zwiększającą się liczbą chorych ze zwłóknieniami w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej. Podłoże tych zmian nie miało charakteru zapalnego ani infekcyjnego. Prawidłowa stymulacja receptorów 5HT<sub>2B</sub> jest czynnikiem protekcyjnym dla przepuszczalności błony mitochondrialnej. Nadmiar tych receptorów oraz ich hiperstymulacja podczas leczenia pergolidem stosowanym w terapii PD przyczyniły się do proliferacji mitochondriów i rozwoju kardiomiopatii. Skupienie receptorów 5HT<sub>2B</sub> na zastawce mitralnej i aortalnej tłumaczy częściowo mechanizm szybko postępujących zmian zastawkowych u chorych stosujących pochodne sporyszu. Podczas pierwszych 6–11 miesięcy leczenia u wielu chorych podatnych na powstawanie zwłóknień rozpoznawano niedomykalność zastawki aortalnej, zgrubienia oraz zaburzenia elastyczności zastawki. Warto zaznaczyć, że zwłóknienia związane ze stosowaniem pergolidu, wynikające z nadmiernej stymulacji receptorów 5HT<sub>2B</sub>, występowały częściej niż po stosowaniu innych pochodnych sporyszu. Kluczowymi czynnikami wpływającymi na większą zdolność pergolidu do wywoływania zwłóknień są jego powinowactwo do receptorów 5HT<sub>2B</sub> oraz długi okres półtrwania. Wśród pochodnych

### Adres do korespondencji:

lek. Piotr Alster

Klinika Neurologii

Wydział Nauki o Zdrowiu

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Kondratowicza 8, budynek G, 03-242 Warszawa

tel. 22 326 58 15, faks 22 326 58 15

e-mail: Piotr.Alster@gmail.com

*Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (4): 173–177*

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2015 Via Medica

**Tabela 1. Porównanie wybranych preparatów sporyszu z uwzględnieniem ich aktywności i stopnia powinowactwa do receptorów 5HT<sub>2B</sub>**

Pochodna sporyszu	Aktywność wobec receptorów 5HT <sub>2B</sub>	Powinowactwo do receptorów 5HT <sub>2B</sub>	Okres półtrwania
Bromokryptyna	Agonista	++	2,5 ± 2 h
Kabergolina	Silny agonista	+++	63–68 h
Metylergonowina	Agonista		
	Antagonista	+++	1–5 min
Metysergid	Agonista		
	Antagonista	+++	3–5 h
Pergolid*	Silny agonista	+++	21 h

\*Wycofany z rynku amerykańskiego 29.03.2007 r.

sporyszu jedynie kabergolinę cechuje dłuższy okres półtrwania i dlatego jej stosowanie także ograniczono. Niektóre pochodne sporyszu, takie jak metysergid, wykazują silne powinowactwo do receptorów 5HT<sub>2B</sub>, jednak z dominującym działaniem antagonistycznym (tab. 1). Mechanizm ten jest wykorzystywany podczas stosowania metysergidu oraz tryptanów w leczeniu migreny. Uwzględniając wpływ na receptory 5HT<sub>2B</sub> jako czynnik sprzyjający włóknieniu, stwierdzono, że działanie antagonistyczne na te receptory ogranicza występowanie zwłóknień. Mimo związku ze stymulacją receptorów 5HT<sub>2B</sub> zlokalizowanych w postaci skupień, między innymi na zastawce aortalnej i mitralnej oraz w tętnicach płucnych, zwłóknienia mogą także powstawać w wyniku podrażnienia i rozprzestrzeniania się stanu zapalnego. Często wtórnym powikłaniem jest zwłóknienie zaotrzewnowe. Warto podkreślić, że mimo relatywnie małej liczby receptorów 5HT<sub>2B</sub> w przestrzeni zaotrzewnowej, pergolid wywoływał zwłóknienie zaotrzewnowe, ale znacznie rzadziej.

## Omówienie

Do czasu ogłoszenia przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) informacji o zwiększonym ryzyku powstawania zwłóknień zastawek, płuc, opłucnej i przestrzeni zaotrzewnowej oraz występowania płynu w jamie osierdziowej i opłucnowej podczas przyjmowania pergolidu znaczenie tego leku i częstość jego stosowania się zwiększały (tab. 2). Pergolid ogranicza występowanie dyskinez u pacjentów z PD. W czerwcu 2008 roku EMA zobowiązała koncerny farmaceutyczne do wprowadzania kolejnych ograniczeń stosowania pergolidu i kabergoliny

**Tabela 2. Wskazania do stosowania pochodnych sporyszu**

Pochodna sporyszu	Wskazania
Bromokryptyna	Akromegalia Prolaktinoma Cukrzyca typu 2* Choroba Parkinsona**
Kabergolina	Hiperprolaktynemia Zespół Tourette'a Guzy przysadki mózgowej
Metylergonowina	Krwotoki w położnictwie
Metysergid	Migrena Biegunka związana z występowaniem rakowiaków
Pergolid	Zespół niespokojnych nóg Choroba Parkinsona** Zespół Tourette'a

\*Zatwierdzone przez *Food and Drug Administration* w 2009 r., \*\*pacjenci nietolerujący nieergotaminowych agonistów D<sub>2</sub>, cykliczne badania echokardiograficzne zalecane podczas farmakoterapii

poprzez zmianę opisów leków. Konsekwencją tego była modyfikacja charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) w przypadku obu leków. Maksymalną dobową dawkę kabergoliny ograniczono do 3 mg, a zwłóknienie mięśnia sercowego i zastawek dodano jako istotne działanie niepożądane do informacji zawartych w ChPL. Poniżej bardziej szczegółowo przedstawiono wybrane działania niepożądane pochodnych sporyszu ściśle związane z zwłóknieniem.

## Wady zastawek serca, zwłóknienie zastawek

Długotrwałe i intensywne pobudzenie receptorów 5HT<sub>2B</sub> przyczynia się do powstawania zmian w strukturze zastawek serca [3]. Do innych czynników wpływających na powstawanie zwłóknień, udokumentowanych w badaniach ze stosowaniem placebo, należy odkładanie się złogów glikoza-

minoglikanów w warstwie gąbczastej dystalnego wolnego brzegu zastawki. Działania niepożądane pochodnych sporyszu mogą się dodatkowo wiązać z rozszanymi zmianami śluzowatymi u podstawy płatków zastawek [4]. Istotne znaczenie dla działań niepożądanych pergolidu ma fakt, że tego leku dotyczą cztery czynniki wpływające na powstawanie zmian zastawkowych. Należą do nich wysokie powinowactwo do receptorów 5HT<sub>2B</sub>, długi okres półtrwania (*patrz* tab. 1), skupienie dużej liczby receptorów na zastawkach oraz chemiczne podobieństwo receptorów dopaminowych i serotoninowych (oba są aktywowane przez pochodne sporyszu) [5].

Ważnym argumentem przemawiającym za wpływem aktywacji receptorów 5HT<sub>2B</sub> na powstawanie zmian zastawkowych podczas stosowania pochodnych sporyszu jest efekt wywołany przez duże ilości serotoniny, wydzielane pulsacyjnie przez guzy jelitowe o właściwościach rakowiaka [6]. W wyniku niewydolności wątroby neuroprzekaznik nie jest metabolizowany, co powoduje następczą stymulację receptorów 5HT<sub>2B</sub> w zastawkach serca i przyczynia się do powstawania zmian troficznych. Warto jednak zaznaczyć, że długi okres półtrwania oraz silne powinowactwo do receptorów 5HT<sub>2B</sub> nie zawsze są ściśle powiązane z proporcjonalnie większą częstością występowania walwulopatii. Pergolid, ze swoim krótszym okresem półtrwania w porównaniu z kabergoliną, przyczyniał się do relatywnie większej liczby zwłóknień. Analiza struktur chemicznych i szlaków metabolicznych leków wykazała, że niektóre metabolity kabergoliny działają antagonistycznie na receptory 5HT<sub>2B</sub> [6]. Wyniki badań prowadzonych przez niezależne ośrodki poddali analizie Antonini i Poewe [7]. Badacze ci wykazali, że mimo skłonności pacjentów leczonych pergolidem do wytwarzania zmian śluzowatych i zwłóknieniowych częstość ich występowania nie przekraczała 50%. W powyższych badaniach odsetek umiarkowanie ciężkich i ciężkich walwulopatii w przypadku stosowania pergolidu wahał się między 3% a 31%, a w przypadku kabergoliny — między 17% a 46%. Wprawdzie niektóre metabolity kabergoliny hamują pobudzanie receptorów 5HT<sub>2B</sub>, to lek ten należy do silnych agonistów odpowiedzialnych za stymulację prowadzącą do powstawania włóknistych zmian zastawkowych. Warto zaznaczyć, że wspomniane badania prowadzono z udziałem małych grup chorych.

W pracy Zanettiniego i wsp. [8] z 2011 roku przedstawiono chorych z walwulopatią i zwłóknieniem

zaotrzewnowym w przebiegu stosowania pergolidu. Niedomykalność którejkolwiek z zastawek stwierdzano u 23,4% chorych otrzymujących pergolid oraz u 28,6% przyjmujących kaberoinę, natomiast w grupie chorych przyjmujących agonistów D<sub>2</sub> niebędących pochodnymi sporyszu nie stwierdzano niedomykalności zastawek [9]. Przedstawione w pracy Zanettiniego odniesienie do publikacji Yamamoto i wsp. [10] wskazuje, że większe znacznie w podwyższaniu ryzyka powstawania niedomykalności zastawkowych ma kabergolina ze względu na usztywnianie zastawki indukowane pobudzeniem receptorów 5HT<sub>2B</sub>. Stosowanie bromokryptyny, pierwszej wykorzystywanej w terapii pochodnej sporyszu, mimo słabszego powinowactwa do receptorów 5HT<sub>2B</sub> w porównaniu z innymi lekami z tej grupy, również opisano jako występujący bardzo rzadko czynnik ryzyka zwłóknień zastawek serca [11]. Serratrice i wsp. [12] w 2002 roku opisali przypadek 63-letniego chorego stosującego przez 5 lat bromokryptynę w dawce 40 mg/dobę, u którego w badaniu echokardiograficznym stwierdzono pogrubienie zastawki mitralnej z ograniczeniem jej ruchomości. Po zaprzestaniu przyjmowania bromokryptyny i rozpoczęciu terapii ropinirolem w dawce 9 mg/dobę oraz utrzymaniu dawki lewodopy stan kliniczny chorego w zakresie zmian zastawkowych uległ poprawie. Bromokryptyna, jako lek o krótszym okresie półtrwania, wykazuje mniejszą zdolność do kumulowania się w organizmie niż pergolid i kabergolina. Wykorzystanie pergolidu i kabergoliny [13] w ostatniej dekadzie znacząco się zmieniło. Dane kliniczne oraz świadomość chorych dotycząca ryzyka wystąpienia zwłóknień, a także upowszechnienie badań echokardiograficznych wykonywanych przed leczeniem pochodnymi sporyszu i podczas takiego leczenia, ułatwiają wykrycie zmian patologicznych już we wczesnym okresie terapii. Zmienne charakterystyki produktów leczniczych, jak ta wprowadzona przez EMA w czerwcu 2008 roku, wprost wskazują na zagrożenia związane ze stosowaniem dużych dawek pochodnych sporyszu w leczeniu PD [14]. Pochodne sporyszu należą obecnie do grupy leków drugiego rzutu stosowanych w przypadku złej tolerancji agonistów receptorów D<sub>2</sub> niebędących pochodnymi ergotaminy (np. pramipeksol, ropinirol).

#### **Wysięk opłucnowy oraz włóknienie płucne i opłucnowe**

Wprawdzie kaszel i duszność nie są objawami specyficznymi u chorych leczonych przewlekłe

preparatami sporyszu, ale w badaniach obrazowych płuc można niekiedy wykazać obecność mas włóknistych wnikających do miąższu płuc. W wielu przypadkach stwierdzano podobny schemat ewolucji tego procesu, który zależnie od chorego może trwać od roku do 10 lat [15–18]. Wymienione wyżej objawy towarzyszące wysiękowi opłucnowemu i zaotrzewnowemu często występują u chorych ze zwłóknieniami płuc i opłucnej związanymi z leczeniem pochodnymi sporyszu. W badaniu cytologicznym płynu z jamy opłucnej przeprowadzonym u tych pacjentów wykluczono obecność komórek nowotworowych, a wyniki testów w kierunku gruźlicy i innych chorób zakaźnych także były negatywnie. W badaniu bronchoskopowym uwidaczniano głównie zmiany włóknikowe. Stosowanie pergolidu jest ważnym czynnikiem ryzyka tego procesu. Wspomniane opisy dotyczą chorych, którzy rozpoczęli leczenie PD przed dokonaniem zmian w charakterystykach produktów leczniczych wprowadzonych na początku XXI wieku w wyniku działań FDA i EMA. Ograniczenia wprowadzone głównie ze względu na ryzyko powstawania walwulopatii/zwłóknienia zastawek — działania niepożądanego pergolidu i kabergoliny — spowodowały wtórne zmniejszenie liczby przypadków zwłóknienia płuc i opłucnej. Ostrzeżenia dotyczące zmniejszenia maksymalnej dobowej dawki pergolidu i kabergoliny do 3 mg, w sytuacji gdy dawki przyjmowane przez pacjentów z PD sięgały 6 mg, wskazują, w jaki sposób wcześniejsza farmakoterapia mogła przyspieszać rozwój działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pochodnych sporyszu [19]. Częstość występowania zwłóknień u osób stosujących mniejsze dawki leku, na przykład w endokrynologii czy diabetologii, była znacząco niższa. Z badania *Uppsala Monitoring Center* [18] wynika, że średni wiek pacjentów ze zwłóknieniami spowodowanymi przez pergolid wynosił 63,2 roku, natomiast średni czas ewolucji działania niepożądanego — 2,19 roku (czas od rozpoczęcia terapii do wystąpienia pierwszych działań niepożądanych jest krótszy). Średnia dawka dobową przyczyniająca się do powstania tych zmian wynosiła 2,64 mg i była mniejsza od zalecanej przez FDA i EMA maksymalnej dawki wynoszącej 3 mg. W badaniu kierowanym przez Bleumink i wsp. [18] przedstawiono bazę *Uppsala Monitoring Center*, obejmującą dane z okresu od wprowadzenia pergolidu do 2002 roku, w której stwierdzono 1902 przypadki działań niepożądanych leku, w tym 87 (4,6%)

związanych ze zwłóknieniem błony surowiczej, wśród których wyróżniono wysięk do jamy opłucnej (2,0% całkowitej liczby działań niepożądanych), zwłóknienie płuc (0,9%) oraz zwłóknienie opłucnej (1,1%). Porównując powyższe statystyki z danymi dotyczącymi wykorzystania bromokryptyny, można stwierdzić, że odsetek pacjentów ze zwłóknieniem błony surowiczej w przypadku tego leku wyniósł 2,3% (2-krotnie mniej niż w przypadku pergolidu).

### Zwłóknienie pozaotrzewnowe

Zmiany włókniste uwidocznione w tomografii komputerowej płuc po leczeniu preparatami sporyszu mogą korelować z zwłóknieniem zaotrzewnowym [20, 21]. Wśród pacjentów zbadanych w *Uppsala Monitoring Center* u 19 (1%) spośród 1902 chorych przyjmujących pergolid wykazano w badaniach obrazowych zwłóknienie zaotrzewnowe. Jest to rzadsze powikłanie niż zwłóknienia w obrębie klatki piersiowej. Wy tłumaczeniem może być mniejsze skupienie receptorów 5HT<sub>2</sub>B w przestrzeni pozaotrzewnowej. W badaniu przeprowadzonym przez Hofmann i wsp. [6] opisano pacjenta przyjmującego metysergid, a zatem antagonistę 5HT<sub>2</sub>B. Mimo tych właściwości leku u chorego stwierdzono zwłóknienie w przestrzeni zaotrzewnowej. Autorzy powyższego badania sugerują, że zwłóknienie w przestrzeni zaotrzewnowej nie powinno być ściśle związane ze stymulacją receptorów 5HT<sub>2</sub>B. Główny mechanizm pobudzający czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) wiąże się z miejscowym podrażnieniem i stanem zapalnym. Tłumaczy to, dlaczego u chorych, opisanych między innymi w pracy Agarwal [15], wykształciło się zwłóknienie przestrzeni zaotrzewnowej mimo zaprzestania stosowania pergolidu. W tych przypadkach następcze leczenie glikokortykosteroidami (GKS), tj. prednizonem, przyniosło korzystny efekt kliniczny. Podanie GKS przyczyniło się do zahamowania czynności fibroblastów.

### Znaczenie niesporyszowych agonistów receptorów D<sub>2</sub>

W obliczu pogłębionej analizy mechanizmu powstawania zwłóknień podczas stosowania sporyszowych pochodnych agonistów receptorów D<sub>2</sub> (mechanizm pobudzania receptorów 5HT<sub>2</sub>B) naturalnym rozwiązaniem, polegającym na uzyskaniu tego samego efektu terapeutycznego przy ograniczeniu liczby działań niepożądanych, wydawało się wprowadzenie do farmakoterapii pochodnych niesporyszowych, które w odróżnieniu

od starszych leków nie wpływają na receptory 5HT<sub>2B</sub>. Wśród niesporyszowych pochodnych pobudzających receptory D<sub>2</sub> można wymienić pramipeksol, ropinirol czy piribedil. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH, *National Institute of Health*) sporadyczne przypadki włóknienia otrzewnowych oraz w obrębie płuc i opłucnej odnotowano u pacjentów przyjmujących pramipeksol. Podkreśla się jednak, że opisy nielicznych przypadków nie są wystarczającą przesłanką do powiązania stosowania tego leku z indukcją procesu włóknienia. Warto również zaznaczyć, że w licznych pracach i opisach przypadków [8, 9, 12, 22] wskazuje się na marginalne znaczenie tego procesu oraz brak podstaw do rozpatrywania wspomnianych leków jako istotnych induktorów włóknienia. Opiswane są również zamiany pochodnych sporyszu na leki niebędące jego pochodnymi u pacjentów, u których rozwinęło się włóknienie. Zastosowanie leczenia pramipeksolem czy ropinirolem przyczyniało się do zaniku zwłóknień [12].

## Podsumowanie

Pochodne ergotaminy są zróżnicowaną chemicznie grupą leków, o różnym, nierzadko przeciwnym, mechanizmie działania. Stymulacja receptorów 5HT<sub>2B</sub> jest czynnikiem sprzyjającym włóknieniu, co wykazano w badaniu *Uppsala Monitoring Center* oraz innych badaniach wymienionych w niniejszym opracowaniu. Wskazują one na wysokie powinowactwo leków z tej grupy do wspomnianych receptorów, silne właściwości agonistyczne oraz tendencję do ich gromadzenia w ustroju. Mimo relatywnie małej liczby chorych z omówionymi działaniami niepożądanymi pergolidu oraz częstej odwracalności niekorzystnego procesu, możliwość wystąpienia włóknienia, jako efektu działania pergolidu, nie powinna być lekceważona. Zmiany w charakterystykach produktu leczniczego oraz przeniesienie pochodnych ergotaminy do grupy leków drugiego rzutu w leczeniu PD, zespołu niespokojnych nóg czy zespołu Tourette'a powodują, że leki te są rzadziej stosowane, a wspomniane działania niepożądane także występują rzadziej.

## PIŚMIENNICTWO

- Holt R.I.G., Barnett A.H., Bailey C.J. Bromocriptine: old drug, new formulation and new indication. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 1048–1057.
- Menucci M., Quinones-Hinojosa A., Burger P., Salivatori R. Effect of dopaminergic drug treatment on surgical findings in prolactinomas. *Pituitary* 2011; 14: 68–74.
- Dhawan V., Medcalf P., Stegie F. i wsp. Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234. *J. Neural. Transm.* 2005; 112: 661–668.
- Droogmans S., Franken P.R., Garbar C. i wsp. In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2156–2162.
- Elenkova A., Shabani R., Kalinov K., Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 167: 17–25.
- Hofmann C., Penner U., Dorow R. i wsp. Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT<sub>2B</sub> receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin. Neuropharmacol.* 2006; 29: 80–86.
- Antonini A., Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 826–829.
- Zanettini R., Antonini A., Gatto G. i wsp. Regression of cardiac valvulopathy related to ergot-derived dopamine agonists. *Cardiovasc. Ther.* 2011; 29: 404–410.
- Apostolakis E.E., Baikoussis N.G., Tselikos D. i wsp. Cardiac surgery in a patient with retroperitoneal fibrosis and heart valvulopathy, both due to pergolide medication for Parkinson's disease. *J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 4: 1–3.
- Yamamoto M., Uesugi T., Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology* 2006; 67: 1225–1229.
- Ciubotaru V., Poinsignon Y., Brunet-Bourgin F., Mestassi M., Rosenbaum D. Pleuropéricardite sévère associée à un traitement par bromocriptine au long cours, revue de la littérature à propos d'un cas. *La revue de médecine interne* 2004; 25: 310–314.
- Serratrice J., Disidier P., Habib G., Viallet F., Weiller P.J. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol. Rev.* 2002; 10: 334–336.
- Italiano D., Bianchini E., Ilardi M. i wsp. Effectiveness of risk minimization measures for cabergoline induced cardiac valve fibrosis in clinical practice in Italy. *J. Neural. Transm. (Vienna)* 2015; 122: 799–808.
- Kenangil G., Ozekmekci S., Koldas L., Sahin T., Erginöz E. Assessment of valvulopathy in Parkinson's disease patients on pergolide and/or cabergoline. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007; 109: 350–353.
- Agarwal P., Fahn S., Frucht S.J. diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. *Mov. Disord.* 2004; 19: 699–704.
- Tintner R., Manian M., Gauthier P., Jankovic J. Pleuropulmonary fibrosis after long-term treatment with the dopamine agonist pergolide for Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1290–1295.
- Danoff S.K., Grasso M.E., Terry P.B., Flynn J.A. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. *Chest* 2001; 120: 313–316.
- Bleumink G.S., van der Molen-Eijgenraam M., Stribos J.H., Sanwikarja S., van Puijenbroek E., Stricker B.H.C. Pergolide-induced pleuropulmonary fibrosis. *Clin. Neuropharmacol.* 2002; 25: 290–293.
- Bonucelli U., Colzi A., Del Dotto P. Pergolide in the treatment of patients with early and advanced Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2002; 25: 1–10.
- Shaunak S., Wilkins A., Pilling J.B., Dick D.J. Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 79–81.
- Fukae J., Tanaka S., Hattori N. Retroperitoneal fibrosis secondary to pergolide therapy. *Inter. Med.* 2010; 49: 1687
- Andersohn F., Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists. *Mov. Disord.* 2009; 24: 129–133.