

50 лет открытия бромокриптина

Расширенный реферат статьи Besser M.G., Pfeiffer R.F., Thorner M.O. 50 years since the discovery of bromocriptine // Eur J Endocrinol. 2018 Aug; 179 (2): R69–R75.

Реферат подготовлен Ю.А. Мануйловой.

Эрготизм — это отравление, возникающее при употреблении в пищу пшеницы или других злаков, пораженных грибами из рода *Claviceps purpurea*, или чрезмерном употреблении препаратов спорыньи. Отравление манифестирует или нейropsychическими, или сосудистыми проявлениями. В Средние века гангренозная форма эрготизма была известна как «огонь святого Антония» в честь святого Антония, орден которого занимался лечением этого состояния. В 1917 г. профессор Arthur Stoll возвратился домой в Швейцарию из Германии в качестве главы нового фармакологического отдела в Sandoz Chemical Company. Stoll, используя специальные методы экстракции, основанные на его совместных работах с Willstetter, начал проводить эксперименты со спорыньей. Он преуспел в выделении из спорыньи пшеницы эрготамина, активного вещества популярного лекарства при послеродовом кровотечении. Польза этого открытия стала очевидна в 1918 г., а в 1921 г. был выпущен первый фармацевтический продукт под торговым названием Synergen. В дальнейшем Stoll и его команда были лидерами в определении структуры многих других алкалоидов и амидов, продуцируемых *Claviceps purpurea*. Это была культуральная основа и научная база для открытия бромокриптина.

Введение

Прошло 50 лет с момента открытия 2-Br- α -бромоэргокриптина мезилата, (CB154) — бромокриптина [1]. Сегодня не возникает сомнений в важности препаратов агонистов дофамина в качестве терапии эндокринных и неврологических заболеваний. Начало 1970-х гг. было эпохой возникновения интереса к нейроэндокринологии, когда были идентифицированы, выделены и затем изучены гормоны гипоталамуса человека. История открытия бромокриптина заслуживает внимания, так как она неординарна и отражает ум и упорство его «отца», профессора Edward Fluckiger.

Профессор Fluckiger работал в Sandoz Pharmaceuticals (ныне Novartis). Он начинал свою карьеру у Shelesnyak, американского ученого, работавшего в Weitzman Institute в Израиле. В 1954 г. Shelesnyak опубликовал первую статью с утверждением, что экстракт спорыньи, известный как эрготоксин, смесь эргокорнина, эргокриптина и эргокристина, предотвращал формирование децидуомы у ложно беременных крыс, а также раннюю гестацию у крыс вследствие уменьшения продукции прогестерона желтым телом и невозможности имплантации оплодотворенной

яйцеклетки, оказывая, таким образом, контрацептивный эффект [2, 3]. Он доказал, что эти изменения обусловлены эргокорнином, и использовал их для изучения механизмов, лежащих в основе имплантации оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий [4]. Он исследовал физиологию крыс и путем логических умозаключений и ряда выдающихся экспериментов установил, что эргокорнин подавляет продукцию пролактина и что пролактин, в свою очередь, отвечает за продукцию прогестерона, необходимого для имплантации оплодотворенной яйцеклетки [4, 5].

Fluckiger понимал, что эргокорнин не может применяться у людей из-за его влияния на сосуды и тонус матки [6], поэтому он начал модифицировать его структуру и получил вещество, снижающее уровень пролактина при отсутствии сосудистого и окситоцинового эффекта. Бромокриптин стал первым агонистом дофамина, одобренным для лечения пациентов.

История получения бромокриптина становится более интригующей, если мы вспомним, что С.Н. Li, выделивший ряд гормонов гипофиза, утверждал, что у человека пролактин не вырабатывается,

а вся лактогенная активность может быть объяснена гормоном роста (ГР). И ГР, и пролактин одинаково стимулируют пролактиновые рецепторы. Однако отрицание наличия пролактина не могло объяснить отсутствие галактореи у пациентов с акромегалией или наличие галактореи и гипогонадизма у пациентов без акромегалии.

В то время определить уровни ГР или пролактина с помощью иммунохимического анализа было невозможно, поэтому профессору Fluckiger приходилось полагаться на биологические результаты *in vivo* при изучении активности пролактина у крыс: супрессия лактации, ингибирование имплантации оплодотворенной яйцеклетки или отсутствие ложной беременности. Мы знаем, что функции пролактина отличаются у человека и крыс. Супрессия пролактина восстанавливает фертильность у пациентов с гиперпролактинемией. В следующей части нашей истории бромокриптин начинают использовать в качестве ингибитора секреции пролактина у человека. Рецепторы дофамина еще не были идентифицированы, поэтому было неясно, каким образом эргокриптин или бромокриптин подавляет продукцию пролактина.

Каждое из этих событий может быть предметом обсуждения целой статьи, поэтому мы упомянем лишь некоторые ключевые открытия. Andrew Frantz и Michael Besser с коллегами из Колумбийского университета в Нью-Йорке и госпиталя святого Варфоломея в Лондоне в конце концов доказали, что пролактин и ГР — два разных гормона. Они создали более чувствительные биотесты и использовали ткань молочной железы как органную культуру (от мышей и кроликов соответственно) для доказательства существования пролактоноподобной лактогенной биоактивности у пациентов с галактореей и низким уровнем ГР, а также невозможности супрессии этой лактогенной активности специфической антисывороткой [7–9]. Группа исследователей в госпитале святого Варфоломея была первой, кто начал проводить клинические исследования с бромокриптином у пациентов с нефизиологической лактацией и гипогонадизмом, имеющих гиперпролактинемия. Они продемонстрировали, что бромокриптин (известный как CB154 или бромозергокриптин) быстро снижает повышенный уровень циркулирующего пролактина и приводит к последующему обратному развитию гипогонадизма у пациентов. Менструальный цикл и потенция восстанавливались даже при длительном анамнезе гипогонадизма. Эффект был потрясающий [10]. Emilio del Pozo в Швейцарии в рамках своего исследования подтвердил эти свойства бромокриптина [11, 12].

Эти клинические исследования были первыми в череде дальнейших работ. Robert MacLeod в Университете Верджинии изучал контроль над высвобождением пролактина гипофизом. Он оценивал уровень пролактина с помощью электрофореза и показал, что синтез/секреция пролактина супрессируются эpineфрином, норэpineфрином и дофамином [13], а ингибирование синтеза пролактина вызывают фенотиазины и галоперидол. Эти же препараты оказывают сходное влияние на эргокриптин, в связи с чем высказы-

валось предположение о наличии неких неизвестных рецепторов, как выяснилось позже — это были D₂-дофаминовые рецепторы. MacLeod упорно считал, что гипоталамический пролактин-ингибирующий фактор должен быть катехоламиноподобным веществом, тем не менее бытовало мнение, что все гипоталамические регуляторные гормоны являются пептидами, что противоречило предположению, что пролактин-ингибирующий гормон — это дофамин [13].

Henry Friesen и его коллеги в Виннипеге (Канада) окончательно выделили пролактин [14]. Corrodi и Fuxe из Стокгольма продемонстрировали, что оборот дофамина увеличивался, когда пролактин вводился в гипоталамус, а лечение крыс бромокриптином снижало оборот дофамина [15]. Всё это поддерживало гипотезу MacLeod. Позже дофамин был выделен из порталной крови, и стало ясно, что дофамин является пролактин-ингибирующим гормоном, который супрессирует секрецию пролактина [16].

Эффективность бромокриптина для лечения гиперпролактинемии была неизвестна. Диагноз «гиперпролактинемия» увеличивался в геометрической прогрессии, так как врачи получили информацию о существовании пролактина, и нарушение его секреции стало наиболее частым гипоталамо-гипофизарным расстройством. Мы знаем, что аденомы гипофиза встречаются достаточно часто, и примерно 50 % из них составляют пролактиномы. Женщины с нарушением менструальной функции, аденомой небольших размеров и значительной гиперпролактинемией могут получать терапию бромокриптином с восстановлением нормальной гонадной функции [10, 12, 17]. Для диагностики гиперпролактинемии достаточно только оценки сывороточного пролактина. У мужчин гиперпролактинемия проявляется снижением либидо и импотенцией, которые восстанавливаются на фоне терапии бромокриптином. Изначально было неясно, влияет ли бромокриптин на размер аденомы гипофиза, поэтому многим

пациентам проводилась лучевая терапия или трансфронтальная хирургия. Эти виды терапии редко нормализовывали уровень пролактина. Майклу Торнеру повезло: у него была очень большая аденома гипофиза, выраженные дефекты полей зрения, головные боли и гипогонадизм. Стандартной помощью в то время таким пациентам являлось нейрохирургическое лечение. Майкл отказался от него, но согласился на участие в экспериментальной терапии. После одобрения этического комитета пациент получил первую дозу бромокриптина, на фоне чего ужасные головные боли перестали его беспокоить, и к третьему дню его поля зрения также начали увеличиваться (рисунком), а ко второй неделе аденома гипофиза уменьшилась в размерах [18]. Позже Kalman Kovacs в Торонто совместно с George Tindall в Атланте собрали образцы хирургически удаленных аденом гипофиза у пациентов с макроаденомами, получавших терапию бромокриптином в течение 6 месяцев до операции. Было показано, что объем пролактин-продуцирующих клеток уменьшился в 20 раз, чего не происходило в гормонально неактивной аденоме [19]. Однако если лечение прекращалось через год, размер аденомы мог вновь увеличиться, в связи с чем требовалась длительная терапия [20]. Роль бромокриптина и других агонистов дофамина у пациентов с пролактиномой описана Molitch [21]. В настоящее время препарат первой линии — каберголин — из-за его длительного действия, что позволяет принимать его один или два раза в неделю.

В исследовании секреции Liuzzi с коллегами (Италия) показали, что L-допа стимулировал выработку ГР у здоровых индивидуумов. Однако была удивительна и парадоксальна супрессия его у пациентов с акромегалией [22]. Некоторые ученые, например, в госпитале святого Варфоломея в Лондоне и Италии, провели исследование пациентов с акромегалией. L-допа не показал такую же выраженную эффективность, как при пролактиноме, но он снижал уровни ГР и ИФР-1

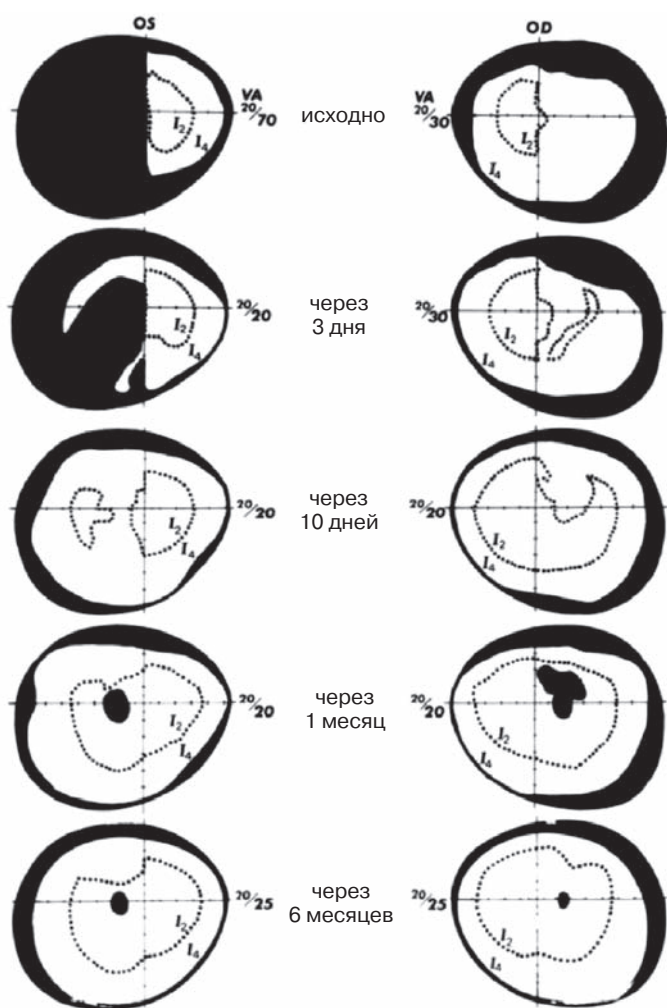


Рисунок. Схема полей зрения до и через 6 месяцев после лечения бромокриптином. До начала терапии на OS отмечалась височная гемианопсия и частичная гемианопсия на OD со снижением зрения на оба глаза. Через три дня поля зрения слева расширились и восстановилась зрительная функция. Затем отмечено прогрессивное расширение полей зрения

у большинства пациентов, также у большей части пациентов отмечалось уменьшение выраженности многих симптомов, таких как гипергидроз, боль в суставах, изменение размеров пальцев (что было заметно по кольцам) [23–26]. Как и большинство аналогов соматостатина, отошедших на задний план после создания антагониста рецептора ГР пегвисоманта, агонисты ДА стали менее востребованными. Однако, несмотря на необходимость применения более высоких доз по сравнению с гиперпролактинемией, они могут быть эффективными у пациентов с умеренным повышением ГР. Как и при пролактиномах, каберголин является препаратом выбора при акромегалии [27].

Болезнь Паркинсона и неврологические симптомы

Открытие леводопы в 1960-х гг. было революцией в лечении болезни Паркинсона (БП) [28, 29]. Изначально эффективность леводопы была поразительна, поэтому стало казаться, что леводопа — панацея от БП. Однако с течением времени стало ясно, что это не так. Ответ на терапию леводопой часто оставался недостаточным, и продолжительность эффекта становилась прогрессивно короче. Также у многих пациентов, получавших леводопу, возникали хорееподобные движения, поэтому всё очевиднее вырисовывалась необходимость в более эффективной

терапии. Тот факт, что бромокриптин являлся агонистом дофамина, привел сначала Donald Calne и его коллег из госпиталя Хаммерсмит в Лондоне, а затем и специалистов в Национальном институте здоровья в Бетезде к мысли попробовать использовать бромокриптин у пациентов с БП. Клинические исследования с двумя ранее полученными агонистами дофамина, апоморфином [30] и пирибедилом [31], разочаровали из-за возникавших побочных эффектов, но Calne с коллегами показал, что бромокриптин в дозе выше 30 мг/сут при его присоединении к леводопе обеспечивал улучшение моторной функции [32]. Последующие исследования показали, что бромокриптин в дозе выше 100 мг в день способствует улучшению симптомов и в качестве монотерапии, и при использовании его в комбинации с леводопой. Было отмечено, что при назначении бромокриптина в большей дозе терапевтический эффект был сравним с таковым при приеме леводопы [28, 33–35]. Учитывая разные структуры бромокриптина и леводопы, высказано предположение, что бромокриптин может быть эффективным даже у пациентов без адекватного ответа на леводопу. Успех бромокриптина очень быстро привел к созданию новых дофаминовых агонистов.

Потенциальная роль бромокриптина и других агонистов дофамина в лечении БП раскрылась в другом примечательном исследовании, когда в 1979 г. John Kebebian и Donald Calne предположили существование двух отдельных категорий дофаминовых рецепторов, названных D_1 и D_2 [36]. Последующие исследования, использующие молекулярную биологию, расширили количество дофаминовых рецепторов до 5 [37]. Таким образом, увеличилось поле для дальнейшего изучения агонистов дофамина в надежде, что будут выделены более селективные аналоги с большей эффективностью и меньшими побочными эффектами.

В 1980-е и 1990-е гг. в клиническую практику вошли новые агонисты дофамина: лерготрил, лисурид, перголид, месулегрин, каберголин и другие. Как и бромокриптин, все

они были селективны к D₂. Однако не было селективных агонистов к рецептору D₁. В течение этих лет шли ожесточенные споры о препарате, с которого необходимо начинать лечение БП: с леводопы или агонистов дофамина рецептора, такого как бромокриптин. Преимущества леводопы заключались в ее превосходящей эффективности и более низкой вероятности токсического влияния на центральную нервную систему; преимущества агониста дофамина сфокусированы на снижении риска развития моторных дискинезий и предположении, что леводопа сама по себе могла быть токсичной для дофаминовых нейронов из-за продукции свободных радикалов. Концепция использования бромокриптина и других дофаминовых агонистов в качестве резервной терапии после леводопы остается популярной и до сих пор, так как идея токсичности леводопы не была опровергнута [38] с формированием некоей «леводопофобии» [39].

Однако некорректно говорить об отсутствии различий между агонистами дофамина. Существовало одно важное свойство, которое привело к потере бромокриптином статуса препарата агониста дофамина первой линии, применяемого в лечении БП. Некоторые агонисты дофамина (бромокриптин, перголид, каберголин) были выделены из спорыньи, и при увеличивающемся использовании высоких доз бромокриптина при лечении БП в 1980-х гг. начали возникать некоторые побочные эффекты, которые могли быть признаком присутствия спорыньи в препарате. Возникновение плевро-пульмональных изменений у пациентов с БП, длительно принимавших бромокриптин, впервые были описаны Rinne в 1981 г. [40]. За следующие несколько лет возросло количество описанных случаев, и в 1988 г. McElvaney с коллегами сообщил, что распространенность плевропульмональных изменений у пациентов с БП, получавших терапию бромокриптином, составляла 2–5 % [41]. Констриктивный перикардит, поражение клапанов сердца и ретроперитонеальный фиброз также сопровождали при-

ем бромокриптина в дозе выше 20 мг/сут при разделении ее на несколько приемов. Было показано, что эти изменения являлись впоследствии обратимыми при отмене препарата, однако побочных эффектов не возникало при использовании дофаминовых агонистов, не являвшихся производными спорыньи, таких как ропинирол или прамипексол, одобренных для использования в США в 1997 г. Это привело к вытеснению бромокриптина из препаратов первой линии для лечения БП. Репортирование в последующие годы других осложнений терапии, таких как чрезмерная сонливость и импульсивные расстройства поведения, способствовали сдерживанию энтузиазма в использовании агонистов дофамина, хотя они до сих пор занимают важное место в терапии и БП, и синдрома беспокойных ног. Несмотря на то что бромокриптин перестал использоваться в лечении БП, он остается пионером среди агонистов дофамина, успешно примененным при этом заболевании.

Бромокриптин одобрен в США для лечения пролактин-ассоциированной патологии, включая образования гипофиза, акромегалию и БП. Он используется и при многих других состояниях, и через 10 лет от начала применения профессор Fluckiger, Donald Calne и Thorner написали монографию, в которой обсуждали состояние науки того времени и процесс исследования бромокриптина [42]. В 2009 г. бромокриптин был одобрен для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) в дозе, в целом много меньшей, чем использовалась для

лечения БП, гиперпролактинемии или акромегалии. Это новая форма (Циклосет), которую принимают только раз в день, утром, через два часа после пробуждения, обладает быстрой абсорбцией и более коротким периодом действия (таблица).

Эту молекулу изучал deFronzo [43]. Препарат имеет большой потенциал, но еще широко не применяется в клинической практике. В дозе 1,6–4,8 мг/сут он снижал гликированный гемоглобин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на 0,5–0,9 % при присоединении его к терапии пероральными сахароснижающими препаратами и на 1,111,8 % при присоединении его к терапии метформин плюс базис-болюсная инсулинотерапия [44]. Этот эффект Циклосета связан с влиянием на постпрандиальную гликемию. Циркадный ритм Циклосета также снижал уровень тощачковых и постпрандиальных жирных кислот и триглицеридов в плазме. В рандомизированном двойном слепом однолетнем исследовании примерно 3000 пациентов было показано снижение сочетанных конечных кардиоваскулярных точек (инфаркт миокарда, инсульт, частота госпитализаций по поводу ХСН, нестабильная стенокардия и хирургическая реваскуляризация) на 39 % [45]. Вероятно, такой эффект связан с его способностью снижать стимуляцию симпатической нервной системы вследствие влияния на вентромедулярные ядра гипоталамуса и супрахиазмальные ядра и симпатическую периферическую нервную систему [44]. Исследования, выполненные на экспериментальной модели спон-

Таблица. Сравнение характеристик Циклосета и Парлодела

	Циклосет	Парлодел
Бромокриптин форма	Микронизированные	Немикронизированные
Биоэквивалентность (абсорбирующаяся доза)	65–95 %	28 %
Неабсорбируемая доза	5–25 %	72 %
Время максимальной концентрации в плазме	53 минуты	1–2 часа
Период полужизни	6 часов	15 часов
Показания	Гликемический контроль	БП и эндокринно-ассоциированные заболевания

танно-гипертензивных крыс (SHR-крыс), продемонстрировали, что инъекции бромокриптина однократно в сутки за час до выключения света приводили к значимым изменениям, таким как снижение уровней вентромедиальных гипоталамических норэпинефринов и серотонина до нормальных значений, систолического и диастолического давления, ретроперитонеальной жировой массы, уровней инсулина плазмы и глюкозы, а также индекса НОМА. Такая терапия также снижала уровень С-реактивного белка, лептина и норэпинефрина и значимо повышала адипонектин плазмы по сравнению с SHR-крысами контрольной группы. Терапия бромокриптином значимо снижала уровни некоторых провоспалительных белков и основных транскрипционных активаторов липогенеза, глюконеогенеза и оксидации свободных жирных кислот по сравнению с SHR-крысами [46]. Цинкотта с коллегами, пионерами этой работы, исследовал аналогичные изменения в жировой ткани и выраженности инсулинорезистентности сезонных позвоночных животных, необходимых для подготовки к голоду или ограничению пищи. Сезонное ожирение и инсулинорезистентность возникли для производства глюкозы при ее отсутствии в дикой природе и инсулин-опосредованного печеночного липогенеза для обеспечения липидами в качестве источника теплопродукции. Поэтому предполагается, что метаболический синдром при СД2 может быть вариантом неадекватной адаптации, однако, к счастью, в современном мире практически отсутствует пищевая депривация. Возможно, временный прием бромокриптина может предотвратить у таких пациентов возникновение метаболического синдрома и связанную с ним смертность. 50 лет спустя остается много вопросов, но путешествие с целью получения интересных и потенциально важных терапевтических выводов продолжается.

Литература

1. Fluckiger E & Wagner HR. 2-Br-alpha-ergokryptin: influence on fertility and lactation in the rat // *Experientia* 1968

24 1130–1131. (<https://doi.org/10.1007/BF02147804>)

2. Shelesnyak MC. Progesterone reversal of ergotoxine induced suppression of early — pre-implantation — pregnancy // *Acta Endocrinologica* 1956 23 151–157.

3. Shelesnyak MC. Ergotoxine inhibition of deciduoma formation and its reversal by progesterone // *American Journal of Physiology* 1954 179 301–304.

4. Lindner HR & Shelesnyak MC. Effect of ergocornine on ovarian synthesis of progesterone and 20 alpha-hydroxy-pregn-4-en-3-one in the pseudopregnant rat // *Acta Endocrinologica* 1967 56 27–34.

5. Shelesnyak MC. Maintenance of gestation of ergotoxine-treated pregnant rats by exogenous prolactin // *Acta Endocrinologica* 1958 27 99–109.

6. Muller EE, Panerai AE, Cocchi D & Mantegazza P. Endocrine profile of ergot alkaloids // *Life Science* 1977 21 1545–1558. ([https://doi.org/10.1016/0024-3205\(77\)90231-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(77)90231-4))

7. Frantz AG & Kleinberg DL. Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood // *Science* 1970 170 745–747. (<https://doi.org/10.1126/science.170.3959.745>)

8. Kleinberg DL & Frantz AG. Human prolactin: measurement in plasma by in vitro bioassay // *Journal of Clinical Investigation* 1971 50 1557–1568. (<https://doi.org/10.1172/JCI106643>)

9. Forsyth IA, Besser GM, Edwards CR, Francis L & Myres RP. Plasma prolactin activity in inappropriate lactation // *BMJ* 1971 3 225–227. (<https://doi.org/10.1136/bmj.3.5768.225>)

10. Besser GM, Parke L, Edwards CR, Forsyth IA & McNeilly AS. Galactorrhoea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine // *BMJ* 1972 3 669–672. (<https://doi.org/10.1136/bmj.3.5828.669>)

11. Brun del Re R, Del Pozo E, De Grandi P, Friesen H, Hinselmann M & Wyss H. Prolactin inhibition and suppression of puerperal lactation by a Br-ergocryptine (CB 154). A comparison with estrogen // *Obstetrics and Gynecology* 1973 41 884–890.

12. Del Pozo E, Del Re RB, Varga L & Friesen H. The inhibition of prolactin secretion in man by CB-154 (2-Br-alpha-ergocryptine) // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1972 35 768–771. (<https://doi.org/10.1210/jcem-35-5-768>)

13. MacLeod RM & Lehmyer JE. Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion // *Endocrinology* 1974 94 1077–1085. (<https://doi.org/10.1210/endo-94-4-1077>)

14. Hwang P, Guyda H & Friesen H. Purification of human prolactin // *Journal of Biological Chemistry* 1972 247 1955–1958.

15. Corrodi H, Fuxe K, Hokfelt T, Lidb-rink P & Ungerstedt U. Effect of ergot drugs on central catecholamine

neurons: evidence for a stimulation of central dopamine neurons // *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1973 25 409–412. (<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1973.tb10037.x>)

16. Gibbs DM & Neill JD. Dopamine levels in hypophysial stalk blood in the rat are sufficient to inhibit prolactin secretion in vivo // *Endocrinology* 1978 102 1895–1900. (<https://doi.org/10.1210/endo-102-6-1895>)

17. Thorner MO, McNeilly AS, Hagan C & Besser GM. Long-term treatment of galactorrhoea and hypogonadism with bromocriptine // *BMJ* 1974 2 419–422. (<https://doi.org/10.1136/bmj.2.5916.419>)

18. Thorner MO, Martin WH, Rogol AD, Morris JL, Perryman RL, Conway BP, Howards SS, Wolfman MG & MacLeod RM. Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980 51 438–445. (<https://doi.org/10.1210/jcem-51-3-438>)

19. Barrow DL, Tindall GT, Kovacs K, Thorner MO, Horvath E & Hoffman JC Jr. Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors // *Journal of Neurosurgery* 1984 60 1–7. (<https://doi.org/10.3171/jns.1984.60.1.0001>)

20. Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, Conway BP, MacLeod RM, Login IS & Morris JL. Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of bromocriptine // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1981 53 480–483. (<https://doi.org/10.1210/jcem-53-3-480>)

21. Downloa21 Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review // *JAMA* 2017 317 516–524. (<https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>)

22. Liuzzi A, Chiodini PG, Botalla L, Cremascoli G & Silvestrini F. Inhibitory effect of L-Dopa on GH release in acromegalic patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1972 35 941–943. (<https://doi.org/10.1210/jcem-35-6-941>)

23. Thorner MO, Chait A, Aitken M, Benker G, Bloom SR, Mortimer CH, Sanders P, Mason AS & Besser GM. Bromocriptine treatment of acromegaly // *BMJ* 1975 1 299–303. (<https://doi.org/10.1136/bmj.1.5953.299>)

24. Liuzzi A, Chiodini PG, Botalla L, Cremascoli G, Muller EE & Silvestrini F. Decreased plasma growth hormone (GH) levels in acromegalics following CB 154(2-Br-alpha ergocryptine) administration // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1974 38 910–912. (<https://doi.org/10.1210/jcem-38-5-910>)

25. Wass JA, Thorner MO, Morris DV, Rees LH, Mason AS, Jones AE & Besser GM. Long-term treatment of

- acromegaly with bromocriptine // *BMJ* 1977 1 875–878. (<https://doi.org/10.1136/bmj.1.6065.875>)
26. Wass JA, Clemmons DR, Underwood LE, Barrow I, Besser GM & Van Wyk JJ. Changes in circulating somatomedin-C levels in bromocriptine-treated acromegaly // *Clinical Endocrinology* 1982 17 369–377. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1982.tb01602.x>)
 27. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly // *Nature Reviews Endocrinology* 2014 10 243–248. (<https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>)
 28. Calne DB. Developments in the treatment of parkinsonism // *New England Journal of Medicine* 1976 295 1433–1434. (<https://doi.org/10.1056/NEJM197612162952511>)
 29. Cotzias GC, Van Woert MH & Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism // *New England Journal of Medicine* 1967 276 374–379. (<https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760703>)
 30. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Fehling C, Kaufman B & Mena I. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine // *New England Journal of Medicine* 1970 282 31–33. (<https://doi.org/10.1056/NEJM197001012820107>)
 31. Vakil SD, Calne DB, Reid JL & Seymour CA. Pyrimidyl-piperonyl-piperazine (ET 495) in parkinsonism. In *Advances in Neurology*, pp 121–125. Ed DB Calne. New York: Raven Press, 1973.
 32. Calne DB, Teychenne PF, Clavaria LE, Eastman R, Greenacre JK & Petrie A. Bromocriptine in Parkinsonism // *BMJ* 1974 4 442–444. (<https://doi.org/10.1136/bmj.4.5942.442>)
 33. Teychenne PF, Leigh PN, Reid JL, Calne DB, Greenacre JK, Petrie A & Bamji AN. Idiopathic parkinsonism treated with bromocriptine ded from Bioscientifica.com at 09/26/2018 // *Lancet* 1975 2 473–476. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)90546-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)90546-2))
 34. Parkes JD, Marsden CD, Donaldson I, Galea-Debono A, Walters J, Kennedy G & Asselman P. Bromocriptine treatment in Parkinson's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1976 39 184–193. (<https://doi.org/10.1136/jnnp.39.2.184>)
 35. Lieberman A, Kupersmith M, Estey E & Goldstein M. Treatment of Parkinson's disease with bromocriptine // *New England Journal of Medicine* 1976 295 1400–1404. (<https://doi.org/10.1056/NEJM197612162952504>)
 36. Keibabian JW & Calne DB. Multiple receptors for dopamine // *Nature* 1979 277 93–96. (<https://doi.org/10.1038/277093a0>)
 37. Keibabian JW. Multiple dopamine receptors and their implications in medicine // *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1992 5 514–518.
 38. Parkkinen L, O'Sullivan SS, Kuoppamaki M, Collins C, Kallis C, Holton JL, Williams DR, Revesz T & Lees AJ. Does levodopa accelerate the pathologic process in Parkinson disease brain? // *Neurology* 2011 77 1420–1426. (<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318232ab4c>)
 39. Kurlan R. 'Levodopa phobia': a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease // *Neurology* 2005 64 923–924.
 40. Rinne UK, Krupp P, Lewitt PA & Calne DB. Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease // *Lancet* 1981 1 44–45. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)90150-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90150-1))
 41. McElvaney NG, Wilcox PG, Churg A & Fleetham JA. Pleuropulmonary disease during bromocriptine treatment of Parkinson's disease // *Archives of Internal Medicine* 1988 148 2231–2236. (<https://doi.org/10.1001/archinte.1988.00380100089019>)
 42. Thorner MO, Flückiger E & Calne DB. Bromocriptine: A Clinical and Pharmacological Review. New York: Raven Press, 1980.
 43. DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2011 34 789–794. (<https://doi.org/10.2337/dc11-0064>)
 44. Raskin PCA. Bromocriptine-QR therapy for the management of type 2 diabetes mellitus: developmental basis and therapeutic profile summary // *Expert Review of Endocrinology and Metabolism* 2016 11 113–148.
 45. Gaziano JM, Cincotta AH, Vinik A, Blonde L, Bohannon N & Scranton R. Effect of bromocriptine-QR (a quick-release formulation of bromocriptine mesylate) on major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes subjects // *Journal of the American Heart Association* 2012 1 e002279.
 46. Ezrokhi M, Luo S, Trubitsyna Y & Cincotta AH. Neuroendocrine and metabolic components of dopamine agonist amelioration of metabolic syndrome in SHR rats // *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2014 6 104. (<https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-104>)