

# ZASTOSOWANIE BROMOKRYPTYNY W LECZENIU PALIATYWNYM GUZA PRZYSADKI U SZCZURÓW

Anna Wilczyńska<sup>(1)</sup>, Jerzy Ziętek<sup>(2)</sup>, Kinga Pansiuk-Flak<sup>(3)</sup>, Piotr Dębiak<sup>(4)</sup>, Łukasz Adaszek<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>*Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie*

<sup>(2)</sup>*Katedra Epizootiologii i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie*

<sup>(3)</sup>*Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie*

<sup>(4)</sup>*Pracownia Radiologii i Ultrasonografii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie*

*aniamania@eyosys.pl*

## Streszczenie

Guz przysadki jest jednym z częściej diagnozowanych nowotworów występującym u szczurów. Istnieje wiele prac poświęconych wspomnianej jednostce klinicznej w aspekcie badań nad zwierzętami laboratoryjnymi. Obecnie gryzonie, w tym szczury, są często utrzymywane, jako zwierzęta towarzyszące i stanowią znaczny procent pacjentów klinik weterynaryjnych. Istnieje, więc potrzeba wypracowywania skutecznych metod diagnostyki i terapii wyżej wymienionej grupy zwierząt.

Niniejsza praca stanowi studium 5 przypadków klinicznych, zdiagnozowanych i leczonych w Oddziale Drobnych Ssaków przy Klinice Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie.

Przedstawione przez autorów obserwacje wskazują na zalety zastosowania tomografii komputerowej w rutynowej diagnostyce guza przysadki u szczurów, jeśli badanie fizykalne okaże się niewystarczające. Zastosowanie inhibitorów prolaktyny – bromokryptyny i kabergoliny pozwala na spowolnienie rozwoju zmian chorobowych. Z uwagi na fakt, iż wspomniane substancje występują w zarejestrowanych w naszym kraju lekach przeznaczonych zarówno dla ludzi, jak i zwierząt, leczenie guzów przysadki u szczurów utrzymywanych, jako zwierzęta towarzyszące może być z powodzeniem prowadzone w niemal każdym gabinecie lekarsko-weterynaryjnym.

## Wprowadzenie

Zwierzęta towarzyszące są utrzymywane w wielu gospodarstwach domowych. W ostatnich czasach, w związku z przemianami cywilizacyjnymi, tradycyjne gatunki, czyli kot

i pies są wypierane przez drobne ssaki: króliki, gryzonie, jeże białobrzuche czy fretki. Spośród gryzoni szczególnie dużą grupę stanowią szczury, jako zwierzęta o stosunkowo małych wymaganiach i ciekawym behawiorze. W związku z powyższym istnieje duże zapotrzebowanie na fachową opiekę lekarsko-weterynaryjną u wyżej wymienionej grupy zwierząt. Skomplikowana diagnostyka i zaawansowana terapia są obecnie standardem i wynikają z potrzeb oraz oczekiwań właścicieli związanych emocjonalnie ze swoimi ulubieńcami. Guz przysadki to jeden z najczęściej występujących nowotworów diagnozowanych u szczurów. Opisywana zmiana w większości przypadków ma charakter gruczolaka i jest stwierdzana u niesterylizowanych samic w starszym wieku. Obserwowane objawy mają charakter neurologiczny i/lub hormonalny. Najczęściej występującymi i najbardziej charakterystycznymi są: zespół piramidowy, zaburzenia pniowe, zespół mózdkowy, oraz inne związane z uciskiem guza [1]. Diagnozę stawia się na ogół w oparciu o wywiad i badanie fizykalne, w którym stwierdza się zmiany w zachowaniu i sprawności fizycznej zwierzęcia. Ważną rolę odgrywa ocena stanu zdrowia przed i po zastosowaniu leków, jest to diagnostyka na podstawie oceny skuteczności leczenia (*ex iuvantibus*). Możliwe jest także wykonanie tomografii komputerowej i ocena zmian patologicznych podczas badania sekcyjnego. Warto podkreślić, że w przypadku opisywanej choroby w większości wypadków można podjąć stosunkowo skuteczne leczenie paliatywne polegające na czasowym zatrzymaniu rozwoju objawów, co przekłada się na wydłużenie czasu życia zwierzęcia i polepszeniu komfortu chorowania. Użyte leki nie należą do szeroko rozumianych chemioterapeutyków przeciwnowotworowych i mogą być bezpiecznie podawane przez właściciela zwierzęcia. Wspomniana terapia obejmuje stosowanie bromokryptyny lub kabergoliny. Należą one do grupy selektywnych agonistów receptorów dopaminowych D2. Ich działanie jest skuteczne wyłącznie w przypadkach guza przysadki określanego mianem *prolactinoma*, jest to guz hormonozależny wydzielający prolaktynę. Wspomniane leki prowadzą do częściowego zniesienia objawów klinicznych poprzez spadek możliwości wydzielniczych guza i działając hamująco na proliferację komórek gruczolaka. Bromokryptyna to półsyntetyczna pochodna ergokryptyny. Stosowana jest również w chorobie Parkinsona i leczeniu mlekotoku u ludzi. Skuteczność bromokryptyny w teorii jest o wiele mniejsza, ponieważ kabergolina skuteczniej wywołuje apoptozę komórek nowotworowych. Jednakże u naszych pacjentów prowadzimy ze względów głównie ekonomicznych długotrwałą terapię bromokryptyną. Nie zaobserwowaliśmy skutków ubocznych leczenia także przy zastosowaniu wyższych dawek niż zalecane. Dodatkowo bromokryptyna jest piętnaście razy tańsza od kabergoliny, dzięki temu właściciele chętniej decydują się na długotrwałą terapię.

W niniejszej pracy przedstawiono 5 przypadków klinicznych guza przysadki u szczurów. Rozpoznanie zostało postawione na podstawie danych z wywiadu, badania klinicznego, a także w 2 przypadkach w oparciu o tomografię komputerową. Zwierzęta były pacjentami Oddziału Drobnych Ssaków przy Klinice Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie. Wspomniana jednostka zajmuje się leczeniem drobnych ssaków utrzymywanych, jako zwierzęta towarzyszące i dziko żyjących.

### **Patomechanizm powstawania guza przysadki u szczurów**

Guzy przysadki mózgowej u szczurów należy do jednego z najczęściej występujących nowotworów, obok guza gruczołu mlekowego. Nowotwór ma najczęściej charakter gruczolaka. Nowotwory przysadki to guzy aktywne hormonalnie, ale zdarzają się też nieaktywne, które przez całe życie zwierzęcia nie dają objawów klinicznych. Guz przysadki charakteryzuje się bardzo szybkim wzrostem oraz dynamicznym rozwojem objawów klinicznych. Osobnikami predysponowanymi są samice w wieku powyżej 18 miesięcy, które we wczesnym wieku nie zostały poddane zabiegowi sterylizacji, ale schorzenie dotyczy również samców. Osobniki z chowu wsobnego są bardziej narażone na występowanie nowotworu. Powstawanie guza uzależnione jest od wielu czynników: genetycznych, wpływu pojedynczej mutacji lub działania karcynogenu. Ważną rolę odgrywa wyciszenie genów supresorowych (TSG, *tumor supresor gene*), które jest najczęściej następstwem heterozygotycznej delecji jednego z dwóch alleli kodujących TSG (tak zwana utrata heterozygotyczności LOH) lub przez homozygotyczną utratę obu alleli. Oprócz tego w patomechanizmie powstawania guza przysadki u szczurów stwierdza się zaburzenia w działaniu regulatorów cyklu komórkowego (cyklina D1, retinoblastoma) oraz cyklicznych inhibitorów kinazy (białko jądrowe 2A kinazy zależnej od białka-16/cykliny, białko 27) [2]. Przysadkowy gen transformujący nowotwór (PTTG, *pituitary tumour-transforming gene*), który hamuje separację chromatyd podczas mitozy, był izolowany z guza przysadki szczura. Zwiększona lub utrzymująca się ekspresja PTTG może powodować zakłócenia rozdziału chromatyd, prowadzący do aneuploidii chromosomalnej, co potencjalnie ułatwia aktywację proto-onkogenu lub utratę TSG. Nadekspresja PTTG powoduje transformację komórek *in vitro* zaś *in vivo* powoduje wzrost guza. Dodatkowo PTTG wykazuje zdolność transaktywacyjną i stymuluje podstawową angiogenezę za pośrednictwem mediowanego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF) [3]. Istotną rolę odgrywa sprzężenie zwrotne związane z zaburzeniami hormonalnymi pojawiającymi się w czasie rozwoju guza. Wydzielanie hormonów, takich jak prolaktyna czy somatotropina, dodatkowo stymuluje rozwój

nowotworu. Dokładny patomechanizm powstawania guza przysadki u szczurów jest bardzo skomplikowany i wieloczynnikowy, jego wyczerpujące przedstawienie wykracza poza tematykę niniejszej monografii.



**Rysunek 1.** Pacjent chory na guza przysadki z wyciekami porfiryńowym

Źródło: opracowanie własne

### Objawy kliniczne

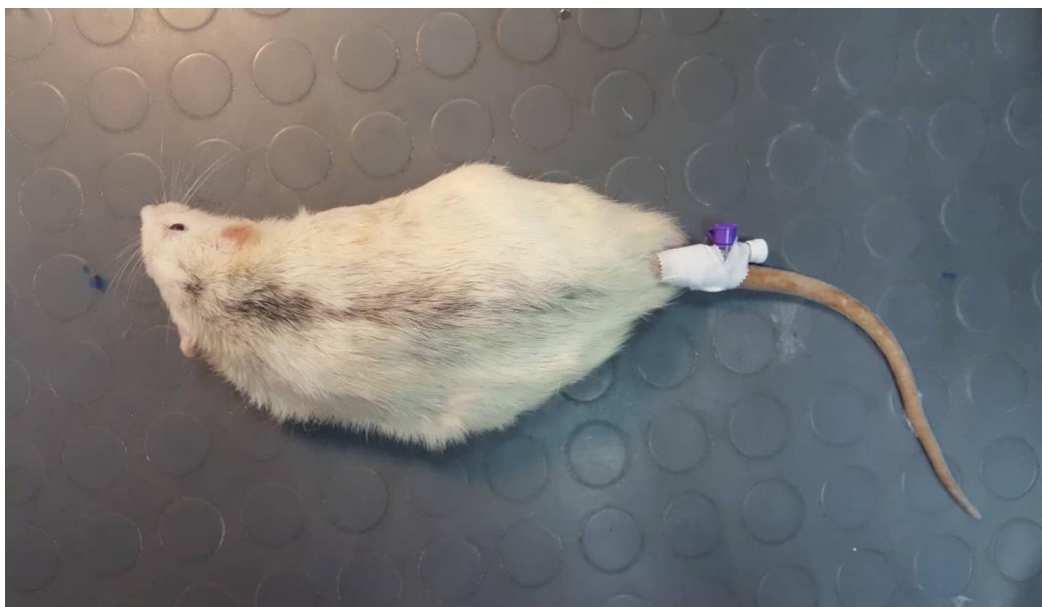
Rozwój objawów klinicznych jest ściśle skorelowany z tempem wzrostu nowotworu [4]. Występują tu znaczne różnice osobnicze, u większości pacjentów obserwuje się ich stopniowy rozwój, bywają też przypadki, w których niepokojące zmiany pojawiają się stosunkowo nagle, przez co w rozpoznaniu różnicowym bierze się pod uwagę infekcje ucha środkowego, udar mózgu lub zatrucie.

Objawy kliniczne są związane z tak zwanym efektem masy, rosnący guz prowadzi do ucisku na sąsiadujące struktury wywołując objawy nerwowe. Ucisk na skrzyżowanie nerwów wzrokowych prowadzi do problemów ze wzrokiem lub jego utraty, ucisk na pień mózgu powoduje dysfagię lub problemy z oddychaniem. Przy ucisku na mózdzek obserwuje się niezdolność ruchową, zaś ucisk na podwzgórze najczęściej powoduje zaburzenia w przyjmowaniu pokarmu [1].

Aktywny hormonalnie guz może wydzielać wszystkie hormony przysadki. Najczęściej stwierdza się prolaktynomę, dochodzi wówczas do zwiększonego wydzielania prolaktyny

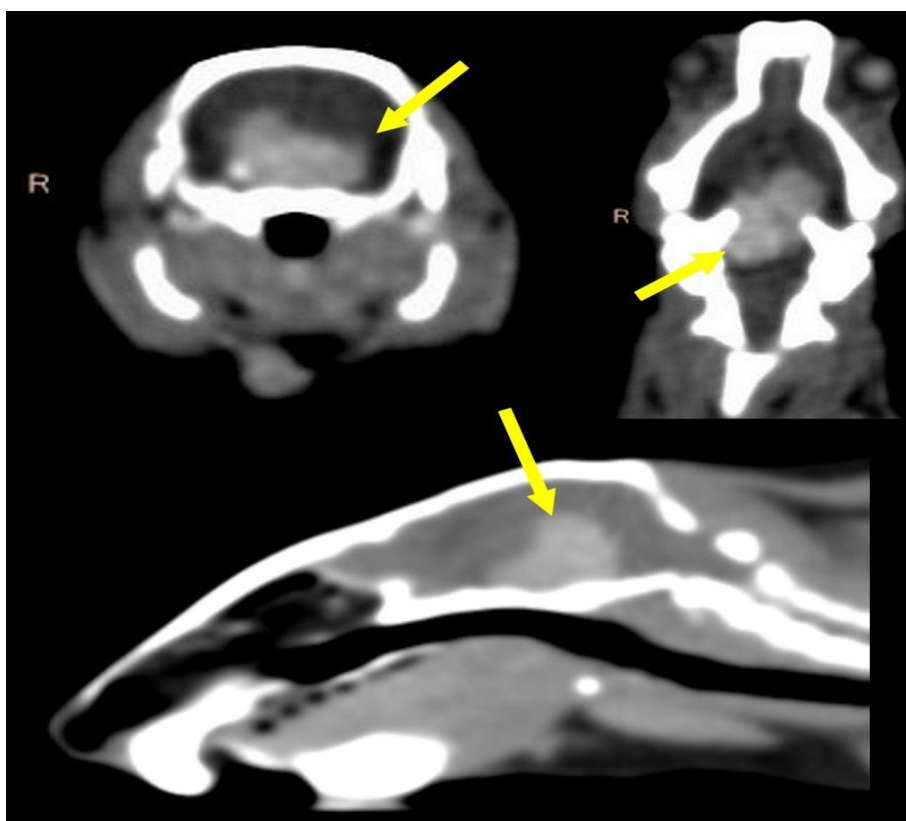
(PRL). Kolejnym co do częstości występowania jest guz wydzielający somatotropinę (GH). Pozostałe rodzaje guzów przysadki wydzielające inne hormony (ACTH, TSH, FSH i LH) są rzadko opisywane i stwierdzane. Aktywność wydzielnicza może dotyczyć kilku z powyższych hormonów lub jednego z nich [5].

Wśród objawów klinicznych najczęściej obserwuje się przekrzywienie głowy (*torticollis*), osłabienie przednich kończyn oraz problemy z apetytem związane z osłabieniem mięśni żwaczy. Wspomniane charakterystyczne osłabienie kończyn obręczy barkowej można zdiagnozować poprzez wykonanie tzw. testu taczki, co polega na zmuszeniu zwierzęcia do poruszania się za pomocą przednich kończyn poprzez uniesienie do góry tylnej części jego ciała. Zwierzę z zaburzeniami motoryki kończyn obręczy barkowej nie jest w stanie poruszać się w takim położeniu lub czyni to bardzo nieporadnie. Obserwowane osłabienie mięśni żwaczy powoduje, że zwierzę nie jest w stanie przeżuwać pokarmu, który często wypada z jamy gębowej. Zdrowe szczury pomagają sobie w jedzeniu przytrzymując pokarm przednimi kończynami (cecha charakterystyczna dla gryzoni), w tym wypadku jest to utrudnione, więc zwierzę zaczyna chudnąć, dochodzi też do przerostu zębów siecznych, które, gdy nie są ścierane podczas żucia pokarmu, zaczynają rosnąć w niekontrolowany sposób (u szczurów zęby sieczne rosną całe życie). Przekrzywienie głowy może być charakterystyczne dla innych chorób, takich jak: zapalenie ucha środkowego, jednakże w przypadku podejrzenia guza przysadki obserwuje się dodatkowo ruchy manieżowe polegające na poruszaniu się po okręgu lub z tendencją do skręcania w jedną stronę. Widoczne są jednocześnie opisane wcześniej objawy związane z osłabieniem sprawności motorycznej. Oczopląs oraz pogorszenie sprawności intelektualnej (apatia, otępienie) są charakterystyczne dla późno diagnozowanych, zaawansowanych przypadków choroby.



**Rysunek 2.** Pacjent z założonym wkłuciem dożylnym i przygotowany do badania tomograficznego

Źródło: opracowanie własne



**Rycina 3.** Obraz z badania tomograficznego głowy szczura z kontrastem w projekcji poprzecznej, grzbietowej i strzałkowej

Źródło: opracowanie własne

## Rozpoznawanie

Diagnostykę schorzenia prowadzimy na podstawie badania klinicznego, które ujawnia zespół współwystępujących objawów klinicznych opisanych powyżej. W postawieniu diagnozy można kierować się oceną skuteczności leczenia (diagnoza *ex iuvantibus*).

W przypadku infekcji ucha środkowego zastosowanie bromokryptyny i kabergoliny nie przyniesie żadnego rezultatu. Często do lekarzy weterynarii – specjalistów trafiają pacjenci wcześniej leczeni antybiotykami według schematów dotyczących infekcji narządu słuchu, w tym wypadku podejrzenie guza przysadki nasuwa brak skuteczności wcześniej podjętej terapii przeciwbakteryjnej. Techniki obrazowe, czyli rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa (TK) należą do najbardziej zaawansowanych technik diagnostycznych. Z uwagi na dostępność sprzętu, koszt badania oraz potrzebę specjalnego przygotowania pacjenta (założenie stałego wkłucia żylnego, premedykacja) wspomniane badanie wykonuje się rzadko i jedynie w dużych ośrodkach. Dotyczy to głównie przypadków wątpliwych, jest też bardzo pomocne w celu określenia i porównania efektów terapii, co przekłada się na ważne dla lekarza

weterynarii oraz właściciela zwierzęcia rokowanie. Badanie tomograficzne wykonywane w Innowacyjnym Centrum Patologii i Terapii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego

w Lublinie, przy użyciu aparatu marki Philips MX 16 CTB opiera się o opracowany specjalnie do tego celu, autorski protokół postępowania, uwzględniający fakt, że zwierzęta poddawane temu zabiegowi są utrzymywane, jako zwierzęta towarzyszące i ich bezpieczeństwo musi być brane pod szczególną uwagę. Przed badaniem zwierzętom zakłada się kaniule dożylnie (rozmiar 0,6 mm lub 0,7 mm), po czym poddaje się je sedacji przy dożylnym użyciu propofolu 1 mg/100g masy ciała. Obrazowanie wykonuje się u zwierząt leżących w pozycji mostkowej, w przekrojach poprzecznych, z zastosowaniem algorytmu okna miękko tkankowego

o wartościach WL 40 WW 350 (ang. *Window Level, Window Width*). Parametry skanowania są następujące: 120 kV, 120 mA, szerokość warstwy 1 mm, kolimacja 16\*0,75, współczynnik skoku (*pitch*) 1, czas obrotu lampy 0,75 sekundy. Skanowanie wykonuje się przed i po dożylnym podaniu kontrastu (preparat jodowy niejonowy Omnipaque 300 mg I/ml; GE Healthcare Oslo, Norwegia) w dawce 2 ml/kg masy ciała. W ocenie wykorzystywane są

wielopłaszczyznowe rekonstrukcje obrazów w oparciu o algorytm miękko tkankowy i mózgowy oraz algorytm okna kostnego o wysokiej częstotliwości. Na uzyskanych

tomogramach w badaniu kontrastowym u badanych zwierząt, w przypadku potwierdzenia diagnozy w badaniu TK, stwierdza się powiększenie przysadki mózgowej w postaci owalnego guza. Maksymalne rozmiary przysadki u badanych szczurów wynosiły 11,3 × 8,4 × 6,4 mm (długość × szerokość × wysokość). W fazie przed podaniem kontrastu zmiany były izodensyjne



z tkanką mózgową. W badaniu kontrastowym guzy przysadki mózgowej posiadały nieznacznie niejednorodną densywność, ulegały intensywnemu wzmocnieniu do ok. 88 HU, przy wzmocnieniu tkanki mózgowej do ok. 35 HU. Zmiany w obrębie przysadki widoczne były zarówno w przekrojach poprzecznych, jak i podłużnych.

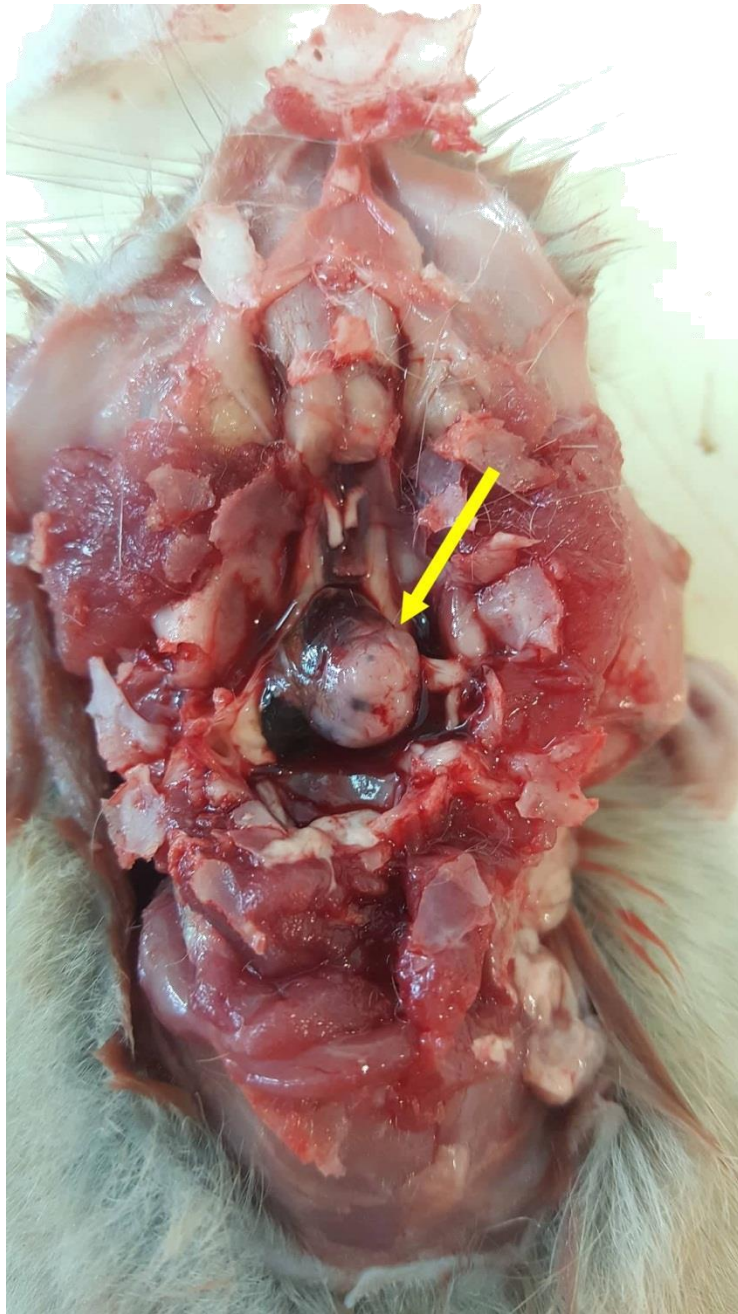
Badanie sekcyjne ujawnia obecność dużego, ciemnofioletowego tworzywa, kształtu owalnego, zlokalizowanego w centralnej części dna mózgowca. Po ostrożnym usunięciu mózgowia zmiana zachowuje swój kształt i jest stosunkowo łatwa do ekstrakcji. Nowotwór ma konsystencję zbliżoną do konsystencji tkanki mózgowej, lub nieco bardziej spójną, średnica guza u sekcjonowanych zwierząt wahała się od 4,2 do 8 mm.



**Rysunek 4.** Badanie sekcyjne – sposób otwarcie mózgowca

Źródło: opracowanie własne





**Rysunek 5.** Zdjęcie czaszki szczura z guzem przysadki

Źródło: opracowanie własne



**Rysunek 6.** Porównanie wielkości guza w stosunku do strzykawki

Źródło: opracowanie własne

## Leczenie

Leczenie najczęściej rozpoczyna się od podania deksametazonu (0,5 mg/kg m.c) w preparacie *Dexafort* o przedłużonym działaniu w iniekcji podskórnej, który zmniejsza obrzęk mózgu i poprawia ogólny stan pacjenta, aby mógł zacząć przyjmować leki, które są podawane drogą doustną. Jeżeli po podaniu sterydu u zwierzęcia dochodzi do znacznej poprawy stanu zdrowia i częściowego ustąpienia objawów klinicznych można rozpocząć terapię paliatywną jednym z agonistów receptorów dopaminowych, według przedstawionych poniżej schematów.

Bromokryptynę (preparat *Bromergon*) w dawce 3 mg/kg m.c podaje się codziennie zaś kabergolinę (preparat *Dostinex*) w dawce 0,6 mg/kg m.c podaje się w odstępie czasowym – co 3 dni. Oba preparaty są stosowane doustnie. Z uwagi na wielkość tabletek i konieczność ich podziału stosuje się różne sposoby rozcieńczania i podziału leku, by uniknąć przedawkowania. Z drugiej strony, w związku z potrzebą doustnego podawania substancji leczniczych, wygląd i smak dawek leku musi być atrakcyjny. Tego typu problemy nie występują w przypadku szczurów laboratoryjnych, ale jak wielokrotnie wspomniano opisywane w niniejszej monografii zwierzęta są utrzymywane, jako zwierzęta towarzyszące i mają właścicieli, często silnie związanych z nimi emocjonalnie. Prosty sposób dzielenia leku jest sporządzenia tzw. „ciasta leczniczego”. W łyżeczce wody wodociągowej lub mineralnej rozproszona jest pokruszona tabletkę tworząc jednorodną zawiesinę. Następnie dodaje się łyżeczkę mąki pszennej i łyżeczkę masła orzechowego, niesolonego i niesłodzonego. Następnie wyrabia się dokładnie gładkie i jednolite ciasto. Dzięki tym zabiegom otrzymuje się masę z równomiernie rozproszoną leczniczą substancją czynną. Po sporządzeniu równej średnicy walca można go podzielić na żadaną ilość części (dawek). Tak przygotowany preparat można przechowywać w lodówce. Jest on bardzo chętnie spożywany przez szczury niemające problemów z apetytem ani z przyjmowaniem pokarmu. W innym przypadku należy rozrobić lek w określonej objętości płynu (woda wodociągowa lub mineralna, mleko sojowe, mleko kokosowe) i podać wąską strzykawką (insulinówka, tuberkulinówka) określoną wcześniej miarę objętości. Obie metody może zastosować samodzielnie w domu właściciel zwierzęcia, nie wiąże się z bólem ani stresem i są w pełni bezpieczne.

Bromokryptyna jest półsyntetyczną pochodną alkaloidu sporyszu (ergotaminy) i jest agonistą receptorów dopaminowych. Bardzo dobrze wchłaniana się po podaniu *per os*. Biodostępność wynosi 20-30%, a okres półtrwania to około 38 h, natomiast kabergoliny 65 h (wydalenie zachodzi z żółcią). Po wchłonięciu się bromokryptyna dociera do receptorów dopaminowych zlokalizowanych w laktoforach i powoduje wydzielanie się dopaminy. Dochodzi do zahamowania wydzielania prolaktyny, apoptozy komórek nowotworowych oraz obkurczenia komórek wydzielających prolaktynę, a także poprawy zdolności ruchowych pacjenta.

Działania niepożądane, jakie odnotowane zostały u ludzi są uzależnione od dawki. Należą do nich zaburzenia psychiczne, zaburzenia ukrwienia i zwłóknienie płuc. Dwa ostatnie są to działania charakterystyczne dla substancji należących do alkaloidów sporyszu. Jednak do najczęściej występujących zaliczamy senność i zaburzenia układu pokarmowego [4].

U szczurów natomiast z prowadzonych obserwacji własnych wynika, że najczęściej występującym objawem niepożądanym jest przejściowe pogorszenie samopoczucia. Długie stosowanie kabergoliny prowadzi natomiast do uszkodzenia wątroby.

### Metodyka badań

Badanie oparto o ocenę długości życia i jego komfortu u pacjentów Oddziału Drobnych Ssaków przy Klinice Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie, u których stwierdzono guza przysadki. Analiza wpisów w książce klinicznej ujawniła, że pomiędzy czerwcem 2016 a czerwcem 2017 roku zarejestrowano 29 przypadków szczurów ze zdiagnozowanym guzem przysadki. Z tej liczby 3 szczury zostały poddane eutanazji bez podjęcia leczenia, z uwagi na terminalny stan, w jakim trafiły do gabinetu lekarsko-weterynaryjnego. U 18 zwierząt zastosowano leczenie przy pomocy bromokryptyny, zaś u 8 stosowano od początku kabergolinę. Z grupy zwierząt przyjmujących bromokryptynę u 4 zwierząt w okresie pogorszenia zmieniono lek na kabergolinę uzyskując krótkotrwałą poprawę stanu zdrowia. Dokonano też bardziej szczegółowej analizy 5 wybranych losowo przypadków klinicznych guza przysadki u szczurów, co zostało przedstawione w Tabeli 1.

**Tabela 1.** Opis przypadków klinicznych szczurów z guzem przysadki mózgowej będących pacjentami Oddziału Drobnych Ssaków przy Klinice Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie

Pacjent	Czas leczenia (miesiące)	Skuteczność terapii bromokryptyną	Wiek (miesiące)	Płeć	Kastracja	Waga
Daizy	4	+	24	Samica	Nie	330 g
Arsynoe	4	-	27	Samica	Nie	250 g
Nela	5	+	24	Samica	Nie	430 g
Gniewko	5	-	29	Samiec	Nie	620 g
Rachon	5	+	30	Samiec	Nie	400 g

Źródło: opracowanie własne

## **Wyniki i dyskusja**

Dokonując porównania obu leków (kabergoliny i bromokryptyny) na podstawie dostępnego piśmiennictwa wskazuje na większą skuteczność kabergoliny w leczeniu guza przysadki i mniejszą ilość działań niepożądanych u ludzi [6, 7, 8]. Jak się wydaje, ten pogląd uległ częściowej ekstrapolacji na praktykę lekarsko-weterynaryjną w odniesieniu do terapii szczurów z guzem przysadki. Natomiast w powszechnym, choć nieopartym o poważniejsze badania mniemaniu, terapia bromokryptyną szczurów z guzem przysadki jest mniej skuteczna. Nie potwierdzają tego wstępne spostrzeżenia autorów niniejszej pracy. Porównanie tych dwóch związków wygląda następująco. Bromokryptyna jest tańsza od kabergoliny nawet piętnastokrotnie. Za wadę można uznać potrzebę podawania jej codziennie, natomiast kabergolina podawana jest co 3 dni. Według danych literaturowych kabergolina ma lepszy wpływ na apoptozę komórek nowotworowych [9, 10]. Jednakże, według obserwacji własnych, efekty stosowania bromokryptyny są w wielu przypadkach porównywalne do efektów osiągniętych przy użyciu kabergoliny.

## **Podsumowanie**

Podsumowując, bromokryptyna jest skuteczna w terapii paliatywnej szczurów z prolaktynomą. Jej zastosowanie prowadzi do zniesienia większości objawów klinicznych. Taki efekt utrzymuje się od kilku tygodni do kilku miesięcy. Jest ona również łatwiejsza w dawkowaniu. Przy długotrwałej terapii właściciel bez większych trudności powinien móc podawać leki. Duża porcja może być nie możliwa do jednorazowego podania, co zmniejszy efekt terapeutyczny. Przykładowo według podanego dawkowania u przeciętnego szczura o masie 300 g kabergoliny należy podać 0,18 mg. Jest to więcej niż 1/3 najczęściej stosowanej tabletki zawierającej opisywaną substancję. Natomiast w przypadku bromokryptyny, w analogicznym przypadku należy podać 0,9 mg czyli poniżej 1/3 najczęściej używanego preparatu w formie tabletki. Jest to ilość łatwiejsza do podzielenia.

Nie wyklucza się również pozytywnego działania w przypadku gruczolaków przysadki wydzielających GH, ponieważ bromokryptyna jest lekiem stosowanym u ludzi chorych na akromegalię [7].

Jak wspomniano, koszt terapii bromokryptyną jest 15 razy niższy, jest to kolejna ważna kwestia, ponieważ właściciele oczekują, że leczenie tak małych zwierząt będzie proporcjonalnie tańsze, zaś terapia jest dożywotnia.

W przypadku zaostrzenia procesu jest zawsze szansa na podjęcie leczenia alternatywnego kabergoliną i z obserwacji autorów wynika, że życie takiego zwierzęcia przedłuża się o kolejne kilka tygodni. Natomiast zmiana kabergoliny na bromokryptynę (podjęte na przykład ze względów ekonomicznych) nie daje takiego efektu.

Według dostępnej literatury lekiem z wyboru jest kabergolina, jednak obserwacje własne wskazują na wysoką skuteczność bromokryptyny i brak działań niepożądanych w większości przypadków. Dlatego należy rozważyć korzyści płynące z zastosowania bromokryptyny rozpoczynając terapię.

### Literatura

- [1] Godlewska A, Bielecki W, Barszcz K.: Spontaniczne guzy przysadki u szczurów. *Życie Wet.* 2012; 87(10):851-54
- [2] Farrell WE, Simpson DJ, Frost SJ, Clayton RN.: Methylation mechanisms in pituitary tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer.* 1999 Dec; 6(4):437-47.
- [3] Dworakowska D, Grossman A.: The pathophysiology of pituitary adenomas. In *Pituitary Tumours. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009; 23(5):525-41
- [4] Karasek M, Pawlikowski M, Lewiński A.: Hyperprolactinemia: causes, diagnosis, and treatment. *Endokrynol Pol.* 2006; 57(6):656-62
- [5] Trouillas J, Girod C, Claustrat B, Cure M, Dubois MP: Spontaneous pituitary tumors in the Wistar/Furth/Ico rat strain an animal model of human prolactin adenoma. *Am J Pathol.* 1982 Oct; 109(1):57-70
- [6] Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, i wsp.: Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997 Apr; 46(4):409-13.
- [7] Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S.: Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Jul; 31(7):506-10 doi: 10.3109/09513590.2015.1017810 [Epub 2015 Jul 6]
- [8] Gruszka A, Pawlikowski M, Kunert-Radek J.: Antitumoral action of octreotide and bromocriptine on the wxperimental rat prolactinoma: anti-proliferative and pro-apoptotic effects. *Neuro Endocrinol Lett.* 2001 Oct; 22(5):343-8

- [9] Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, Ito A, Arita K i wsp.: Effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors: in vitro culture studies. *Endocr J.* 1995 Jun; 42(3):413-20
- [10] Colao A, di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, di Renzo G i wsp.: Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar; 82(3):876-83