

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego po kabergolinie – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Gastrointestinal adverse effects following cabergoline – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (<https://ror.org/02zbb259>)

Streszczenie

Wstęp. Guz prolaktynowy to najczęstszy gruczolak przysadki. Jednym z leków stosowanych w terapii różnych schorzeń związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny jest agonista dopaminy – kabergolina. **Materiał i metody.** Przypadek 56 letniej pacjentki leczonej kabergoliną, u której wystąpiły działania niepożądane leku – objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej. **Wyniki.** Kontynuowano podawanie leku. Powikłania polekowe ustąpiły, a przeprowadzone badania wykazały spadek stężenia prolaktyny. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia najczęściej obserwowanych działań niepożądanych leku – objawów ze strony przewodu pokarmowego. (*Farm Współ* 2026; 19: 167-171) doi: 10.53139/FW.20261922

Słowa kluczowe: guz prolaktynowy, kabergolina, działania niepożądane

Summary

Introduction. Prolactinoma is the most common pituitary adenoma. One of the drugs used to treat various conditions associated with excessive prolactin secretion is the dopamine agonist cabergoline. **Material and Methods.** A 56-year-old patient treated with cabergoline experienced adverse drug reactions, including gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, and abdominal discomfort. **Results.** The drug was continued. The drug-related complications resolved, and tests showed a decrease in prolactin levels. **Conclusions.** The described case confirms the risk of the most frequently observed adverse drug reactions – gastrointestinal symptoms. (*Farm Współ* 2026; 19: 167-171) doi: 10.53139/FW.20261922

Keywords: prolactinoma, cabergoline, adverse effects

Guzy przysadki mózgowej stanowią około 10–15% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych diagnozowanych w populacji dorosłych. Dokładne przyczyny ich powstawania nie zostały do tej pory w pełni poznane. U części chorych za rozwój nowotworu odpowiadają mutacje genetyczne. Biorąc pod uwagę wielkość guza, gruczolaki przysadki dzieli się na mikrogruczolaki przysadki mózgowej (< 10 mm) i makrogruczolaki przysadki mózgowej (>10 mm). Gruczolaki przysadki mózgowej dzieli się również na czynne (wydzielające jeden lub kilka hormonów) i nieczynne hormonalnie, tzw. guzy nieme. Gruczolaki czynne produkują różne hormony – na tej podstawie wyróżniamy gruczolaki:

adrenokortykotropowe (wydzielają adrenokortykotropinę, ACTH), gonadotropowe (wydzielają lutropinę i folikulotropinę), prolaktynowe (wydzielają prolaktynę), somatotropowe (wydzielają hormon wzrostu – somatotropinę) i tyreotropowe (wydzielają hormon stymulujący tarczycę THS).

Objawy związane z działaniem hormonu wydzielanego przez gruczolaka zależą od rodzaju guza:

- gruczolak prolaktynowy – zaburzenia miesiączkowania i mlekotok u kobiet, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn, inne objawy – nadmierne owłosienie, spadek libido,

- gruczolak somatotropowy – nadmierna potliwość, obniżeniem barwy głosu, pogrubienie rysów twarzy, powiększenie dłoni i stóp, bezdech senny i przerost lewej komory serca,
- gruczolak adrenokortykotropowy – otyłość, zaokrąglenie twarzy, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nadmierne owłosienie u kobiet, obniżona odporność organizmu oraz bóle kości,
- gruczolak tyreotropowy – nadczynność tarczycy i chudnięcie, nadmierna potliwość, wypadanie włosów, łamliwość paznokci, zaburzenia miesiączkowania, swędzące zmiany skórne, a także trudności z koncentracją.

Rozpoznanie gruczolaka przysadki opiera się na badaniach hormonalnych oraz obrazowych; najważniejszym badaniem jest rezonans magnetyczny (MRI) oceniający struktury przysadki. Badanie okulistyczne ocenia wzrokowy wpływ guza. Po rozpoznaniu planuje się dalsze diagnostyki i leczenie: farmakoterapię hormonalną, radioterapię lub leczenie operacyjne w zależności od rodzaju guza i objawów [1-5].

Jednym z leków stosowanych w terapii różnych schorzeń związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny (hiperprolaktynemią) jest agonistów dopaminy – kabergolina.

Opis przypadku

56 – letni mężczyzna został skierowany do neurologa z powodu intensywnych i nawracających bólów głowy, leczonych bezskutecznie za pomocą leków przeciwbólowych – metamizol, paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne. W ciągu ostatniego roku u pacjenta wystąpiło obniżenie libido i zaburzenia erekcji. Pacjent od kilku lat przyjmował leki hipotensyjne – bisoprolol i indapamid, uzyskując normalizację wartości ciśnienia tętniczego. Zaburzenia seksualne spowodowały zmianę bisoprololu na nebiwolol, bez poprawy klinicznej. W celu zdiagnozowania przyczyny bólów głowy wykonano rezonans magnetyczny mózgu, który wykazał śródsiobłowy mikrogruczolak przysadki. Pacjent został następnie skierowany na konsultację endokrynologiczną. Podczas pierwszej oceny endokrynologicznej badanie czynności przysadki mózgowej wykazało hiperprolaktynemię (prolaktyna [PRL] 850 µg/l; zakres prawidłowy – wynik poniżej 20 µg/l). Postawiono rozpoznanie mikrogruczolaka przysadki mózgowej z hiperprolaktynemią i rozpoczęto leczenie kabergoliną. Dawka początkowa 0,5 mg na tydzień podawana była w jednej tabletkce. Dawka

tygodniowa została stopniowo zwiększana, o 0,5 mg na tydzień w odstępach miesięcznych do 2 mg na tydzień.

Podczas zwiększania dawki u pacjenta występowały objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej. Objawy ustąpiły, a pacjent kontynuuje przyjmowanie leku w dawce 2 mg/tydzień. Stosowanie leku spowodowało spadek poziomu PRL (120 µg/l) wraz ze zmniejszeniem intensywności i częstotliwości bólów głowy oraz poprawą libido i funkcji erekcji.

Omówienie

Guz prolaktynowy to najczęstszy gruczolak przysadki, wywodzący się z komórek laktotropowych, autonomicznie wydzielający prolaktynę, która uwalniana w nadmiarze prowadzi do hipogonadyzmu hiperprolaktynowego, objawiającego się przede wszystkim u kobiet zespołem braku miesiączki i mlekokotkiem, a u mężczyzn zaburzeniami wzwodu. Inne symptomy obserwowane u mężczyzn to zmniejszone libido, niepłodność, ginekomastia i hipogonadyzm. U pacjentów z tym guzem stężenie prolaktyny jest znacznie zwiększone i nie wykazuje rytmu dobowego. Objawy kliniczne zależą od wielkości guza (efekt masy), czasu oddziaływania i nasilenia hiperprolaktynemii prowadzącej do hipogonadyzmu. Mikroprolaktynoma rzadko ulega rozrostowi, natomiast makroprolaktynoma, zwłaszcza u mężczyzn, ma odmienny przebieg i wymaga ściślejszego nadzoru oraz odpowiedniego leczenia. Stężenie prolaktyny jest wprost proporcjonalne do wielkości guza (z wyjątkiem guzów prolaktynowych torbielowatych). Mikrogruczolaki (ang. *microprolactinoma*) zazwyczaj nie dają objawów neurologicznych, natomiast makrogruczolaki (ang. *macroprolactinoma*) często przebiegają z zaburzeniami pola widzenia, bólem głowy, czasem z niedoczynnością przedniego płata przysadki. U obu płci hipogonadyzm wiąże się także z utratą gęstości mineralnej kości i może być związany przyczynowo z otyłością. Leczeniem z wyboru w przypadku prolaktynoma są agoniści dopaminy, głównie kabergolina, które mogą indukować kontrolę choroby, przywracać płodność u obu płci i ostatecznie wyleczyć jedną trzecią pacjentów, umożliwiając tym samym przerwanie leczenia [6,7].

Kabergolina to pochodna ergoliny bezpośrednio pobudzająca receptor dopaminowy D₂ w komórkach przedniego płata przysadki. Hamuje w ten sposób uwalnianie prolaktyny, zmniejszając jej stężenie w surowicy znacznie i długotrwale, co prowadzi do

zapobiegania lub zahamowania laktacji. W większych dawkach lek wykazuje ośrodkowe działanie dopaminergiczne. Długotrwałe działanie kabergoliny wynika prawdopodobnie z długiego czasu jej pozostawania w narządzie docelowym. Kabergolina nie wywiera wpływu na wydzielanie podstawowe innych hormonów przysadkowych lub kortyzolu. Właściwości farmakodynamiczne kabergoliny niezwiązane z działaniem terapeutycznym dotyczą jedynie obniżenia ciśnienia tętniczego. W Polsce jej stosowanie wskazane jest:

- w celu zahamowania laktacji zaraz po porodzie albo w celu przerwania wydzielania mleka,
- w leczeniu zaburzeń związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny (hiperprolaktynemią), w tym zaburzeniach miesiączkowania (brak, skąpe lub nieregularne miesiączki), braku jajczkowania, mlekotoku,
- w leczeniu gruczolaka przysadki, idiopatycznej hiperprolaktynemii lub zespołu pustego siodła tureckiego, związanego z hiperprolaktynemią [8-9].

Do częstych działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania kabergoliny należą objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej i zawroty głowy. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego można zmniejszyć, podając lek z posiłkiem oraz w porze kolacji lub wieczorem, aby zminimalizować zawroty głowy lub senność. W rzadkich przypadkach u pacjenta mogą rozwinąć się zaburzenia kontroli impulsów z powodu agonistycznego działania leku na dopaminę [10,11].

Dane dotyczące działań niepożądanych zaobserwowanych podczas stosowania leku w leczeniu zaburzeń związanych z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny odzwierciedlają informacje z 6-miesięcznych badań klinicznych, z zastosowaniem leku w dawce od 1 do 2 mg tygodniowo (podawanymi w dwóch dawkach tygodniowo). Zgłoszone działania niepożądane w większości miały łagodne i umiarkowane nasilenie, występowały głównie w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Większość z nich ustąpiła podczas trwania leczenia lub w ciągu kilku dni po odstawieniu leku. Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób) mogą wystąpić wady zastawek serca (w tym cofanie) oraz choroby towarzyszące (zapalenia osierdza, wysięk osierdziowy), ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i (lub) obwodowego, nudności, dyspepsja, zapalenie żołądka, ból brzucha, wyczerpanie i zmęczenie. Działania niepożądane leku

zależą głównie od dawki leku. Kabergolina przy długotrwałym stosowaniu może wywoływać obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Lek może także doprowadzać do niezdolności odparcia impulsu, pokusy czy przymusu wykonywania czynności, które mogą być szkodliwe dla pacjenta lub innych osób:

- silnego impulsu lub niepohamowanego uprawiania hazardu, mimo poważnych osobistych lub rodzinnych konsekwencji,
- zmienionych lub zwiększonych zainteresowań oraz zachowań seksualnych o dużym znaczeniu dla pacjenta lub innych osób, np. czynności związanych z nasilonym popędem seksualnym,
- kompulsywnego, niekontrolowanego wydawania pieniędzy lub kupowania,
- napadowego objadania się (spożywania większej ilości jedzenia niż normalnie oraz większych ilości niż jest to potrzebne do zaspokojenia głodu) [8].

Długotrwałe stosowanie agonistów dopaminy wiąże się z powikłaniami psychiatrycznymi, szczególnie zaburzeniami kontroli impulsów (ZKI). Penchev i wsp. dokonali przeglądu systematycznego i metaanalizy w celu oceny częstości występowania ZKI wśród pacjentów z prolaktynoma leczonych agonistami dopaminy. Terapia ta wiązała się z wyższą częstością występowania ZKI, szczególnie hiperseksualizmu i pundingu (zaburzenie zachowania polegające na przymusowym, powtarzalnym i bezcelowym wykonywaniu mechanicznych czynności, np. obsesyjne sortowanie, układanie, rozkładanie przedmiotów na części, a także zbieranie drobiazgów czy chodzenie w kółko). Hiperseksualność częściej obserwowano u mężczyzn. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie patologicznego hazardu, objadania się lub kompulsywnych zakupów [11]. W badaniach z zastosowaniem kabergoliny ocenia się również jej kardiologiczne działania niepożądane. Zanettini i wsp. zgłosili 28,6% częstość występowania niedomykalności zastawek serca (umiarkowanej do ciężkiej) u pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymujących kabergolinę. Ponieważ to działanie niepożądane występowało przede wszystkim u chorych z wyższą dawkę skumulowaną, sugeruje to zależność dawka-odpowiedź. Zdaniem autorów kabergolina może powodować nieprawidłową proliferację komórek śródbłonna zastawek i aparatu podzastawkowego [12].

Celem badania Khare i wsp. było określenie częstości występowania nieprawidłowości zastawkowych serca u pacjentów przyjmujących kabergolinę

w leczeniu prolaktynoma oraz zbadać ewentualnych powiązań z kumulacyjną dawką stosowanego leku. Do badania włączono 61 kobiet i 39 mężczyzn z przypadkami prolaktynoma (81 makroprolaktynoma i 19 mikroprolaktynoma). Średni wiek pacjentów w chwili zgłoszenia się do badania wynosił $33,9 \pm 9,0$ lat (zakres: 16–58 lat). Średni czas trwania leczenia wynosił $53,11 \pm 43,15$ miesięcy (zakres: 12–155 miesięcy). Średnia dawka skumulowana wynosiła $308,6 \pm 290,2$ mg. U jednego pacjenta stwierdzono łagodną niedomykalność zastawki mitralnej (skumulowana dawka kabergoliny 104 mg). U dwóch kolejnych pacjentów stwierdzono łagodną niedomykalność zastawki trójdzielnej (skumulowana dawka kabergoliny 52 mg i 104 mg). Czynność zastawki aorty i płucnej była prawidłowa we wszystkich przypadkach. Nie odnotowano przypadków istotnej niedomykalności zastawkowej (umiarkowanej do ciężkiej, stopnia 3-4). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono nieprawidłowości takich jak pogrubienie, zwapnienie ani ograniczenie ruchomości którejkolwiek z zastawek serca. Wyniki tego badania wskazują, że kabergolina jest bezpieczna u pacjentów z prolaktynoma do skumulowanej dawki ~300 mg. Badania przesiewowe w kierunku wad zastawkowych należy ograniczyć do osób z wyższą skumulowaną ekspozycją na kabergolinę [13]. W retrospektywnym badaniu Vargas-Ortega i wsp. z udziałem 44 pacjentów leczonych kabergoliną w dawce 3 mg/tydzień przez 30 miesięcy (32 po leczeniu chirurgicznym oraz 12 w ramach terapii pierwotnej) sporadycznie zgłaszano działania niepożądane w postaci nudności i łagodnych dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Badanie oceniało także odpowiedź na leczenie za pomocą seryjnych badań metodą rezonansu magnetycznego. Odpowiedź na terapię lekiem zdefiniowano jako redukcję wielkości i objętości guza o ponad 20%. Znaczne zmniejszenie

rozmiaru guza odnotowano u 29 pacjentów (66%), podczas gdy u 11 pacjentów (25%) guz zwiększył rozmiar, a u 4 (9%) pozostał stabilny. Znaczne zmniejszenie guza odnotowano u 4 (33,3%) z 12 pacjentów leczonych pierwotnie i u 23 (71,8%) leczonych wtórnie. [13]. Soyluk i wsp. oceniali możliwe działania niepożądane leku w płucach. U 73 pacjentów z prolaktynoma wykonywano badanie rentgenowskie klatki piersiowej oraz oceniono parametry czynnościowe płuc – natężoną pojemność życiową płuc, całkowitą pojemność płuc i zdolność dyfuzyjną dla tlenu węgla (DLCO). Tylko u 13 pacjentów (17%) stwierdzono nieprawidłowe wyniki DLCO, które mogły być pośrednim objawem zwłóknienia płuc [14].

Podsumowanie

Kabergolina, lek z grupy agonistów dopaminy, była przedmiotem licznych badań klinicznych badających jej potencjalne korzyści w leczeniu różnych schorzeń. Badania te potwierdziły skuteczność leku w leczeniu prolaktynoma. Wskazują również optymalne strategie dawkowania oraz potencjalne działania niepożądane mogące wystąpić w różnych grupach pacjentów.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones* (Athens). 2020;19(2):145-55. doi: 10.1007/s42000-019-00168-8.
2. Spada A, Mantovani G, Lania AG, et al. Pituitary Tumors: Genetic and Molecular Factors Underlying Pathogenesis and Clinical Behavior. *Neuroendocrinology*. 2022;112(1):15-33. doi: 10.1159/000514862.
3. <https://onkopedia.pl/wiedza/gruczolak-przysadki-mozgowej-objawy-diagnostyka-i-leczenie-guzow/>.
4. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018 Apr;21(2):111-118. doi: 10.1007/s11102-018-0869-3.
5. <https://www.endokrynologia.net/poradnik-pacjenta/wpis/gruczolaki-guzy-przysadki-mozgowej?fbclid=IwAR1HgpFNTrZ3k44d0RLxch-pJk-R4u5Tmvm9jx-wBWHsFzSsgHNQ67g98QQ>.

6. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.1>.
7. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, et al. Approach to the Patient With Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(9):2400-23. doi: 10.1210/clinem/dgad174.
8. file:///C:/Users/user/Downloads/Ulotka-9406-2024-01-11-9624_N-2024-01-25.pdf.
9. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1177>.
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459347/>.
11. Penchev P, Milanova-Ilieva D, Gaydarski L, et al. Impulse control disorders in prolactinoma patients treated with dopamine agonists: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Neurosci.* 2025;138:111363. doi: 10.1016/j.jocn.2025.111363.
12. 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. doi: 10.1056/NEJMoa054830.
13. Vargas-Ortega G, González-Virla B, Balcázar-Hernández L, et al. Efficacy of cabergoline therapy in patients with non-functioning pituitary adenomas: A single center clinical experience. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(4):506-11. doi: 10.20945/2359-3997000000495.
14. Soyuluk O, Bingol Z, Ciftci S, et al. Evaluation of pulmonary side effects in prolactinoma patients treated with cabergoline. *Endokrynol Pol.* 2023 Aug 14.. doi: 10.5603/EP.a2023.0045.