

---

---

ИЗ РАБОЧЕЙ ТЕТРАДИ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

---

---

БРОМОКРИПТИНУ 50 ЛЕТ

© 2019 г. И.И. Дедов<sup>1,2,\*</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>3,\*\*</sup>, А.М. Горбачева<sup>1,\*\*\*</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Институт клинической эндокринологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии", Москва, Россия

\*E-mail: dedov@endocrincentr.ru; \*\*E-mail: teofrast2000@mail.ru; \*\*\*E-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.06.2019 г.

Поступила после доработки 24.06.2019 г.

Принята к публикации 16.07.2019 г.

Впервые алкалоид спорыньи 2-бром-альфа-эргокриптин и его влияние на лактацию у крыс были описаны Э. Флюкигером и Г. Вагнером в журнале "Experientia" (1968, № 11). Сначала эта работа не привлекла особого внимания, однако после выделения чистого пролактина и установления его физиологической роли быстро стала ясна высокая эффективность бромокриптина в лечении гиперпролактинемии. Бромокриптин активно исследовался не только западными учёными, на территории СССР его начали изучать в 1975 г. Препарат использовался при синдроме персистирующей лактореи и аменореи, акромегалии, экспериментально назначался и при болезни Иценко–Кушинга. Именно в России были собраны уникальные данные о детях матерей с гиперпролактинемией, получавших терапию бромокриптином. Огромный вклад бромокриптин внёс в лечение болезни Паркинсона, при которой он стал применяться с 1960-х годов. В 2009 г. бромокриптин в малых дозировках был одобрен для лечения сахарного диабета 2-го типа. В настоящее время продолжают исследования влияния этого препарата на различные метаболические пути (например, на глюконеогенез, липогенез и др.). Даже спустя 50 лет после открытия бромокриптина не все его эффекты хорошо изучены, и перед учёными и врачами встают всё новые вопросы.

*Ключевые слова:* бромокриптин, гиперпролактинемия, болезнь Паркинсона, лакторейя, аминорейя, 2-бром-альфа-эргокриптин.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-587389111137-1142>

Вряд ли читатели, обнаружившие статью Э. Флюкигера и Г. Вагнера в журнале "Experientia" за 1968 г., понимали, что перед ними открывается новая эпоха в эндокринологии – мир нейроэндокринологии [1]. Рассказ о влиянии некоего алкалоида спорыньи 2-бром-альфа-эргокриптина на лактацию у крыс абсолютно не входил в ин-

тересы клиницистов, поскольку, как это ни парадоксально, даже такой мэтр эндокринологии, как профессор С.Ч. Ли (в лаборатории которого будущий академик Ю.А. Панков когда-то изучал структуру пролактина овцы), специализировавшийся на выделении и очистке гормонов аденогипофиза, считал, что у человека нет пролактина



ДЕДОВ Иван Иванович – академик РАН, президент НМИЦ эндокринологии Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова, президент Российской ассоциации эндокринологов. МЕЛЬНИЧЕНКО Галина Афанасьевна – академик РАН, директор Института клинической эндокринологии НМИЦ эндокринологии Минздрава России. ГОРБАЧЕВА Анна Максимовна – научный сотрудник НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

и его роль играет гормон роста. В ту пору невероятный интерес вызывали клинические описания лактирующих карлиц, дававшие клиницистам основания сомневаться в монополии соматотропного гормона (СТГ) как регулятора секреции молока. Подчёркивалось, что далеко не все больные акромегалией<sup>1</sup> имеют лакторею (аномальная секреция молока или молозива) и не все больные с лактореей (впрочем, в ту пору вряд ли нашлась хотя бы сотня описанных в литературе случаев) имеют акромегалоидизацию.

Спорины как источник различных алкалоидов изучалась много лет и как утеротоник (лекарственное средство, регулирующее функцию матки) была известна издавна. Ещё в 1869 г. в России были защищены две докторские диссертации [2, 3], где описаны опыты на собаках и лактирующих женщинах (с низкой социальной ответственностью), чьи дети были отправлены в Воспитательный дом. Была обнаружена способность спорыньи прекращать лактацию. Жалобы на боли и похолодание конечностей у женщин (симптомы вазоконстрикции — сужения просвета кровеносных сосудов) отмечались как побочные явления. Уже в 1930-е годы Л.Н. Аносова рекомендовала алкалоиды спорыньи для подавления лактации [4]. Тем удивительнее, что эти работы проводились задолго до публикации Флюкигера. К началу 1950-х годов было известно, что пролактин (носивший тогда название "лютеотропный гормон") у животных выполняет функцию поддержания жёлтого тела. С 1954 г. М. Шелесняк в Израиле изучал воздействие алкалоидов спорыньи (эргокорнина, эргокриптина, эргокристина) на течение беременности у крыс и пришёл к выводу, что эти алкалоиды (в первую очередь эргокорнин), подавляя продукцию пролактина, нарушают его влияние на продукцию прогестерона и препятствуют имплантации оплодотворённой яйцеклетки [5]. Эргокорнин был абсолютно неприемлем для клинического применения из-за провокации вазоконстрикции (синдром Рейно), и работавший в лаборатории Sandoz Pharmaceuticals (известной сейчас как Novartis) Флюкигер продолжил работу с бромокриптином — как потом выяснилось, первым агонистом дофамина. Однако тогда ещё не были идентифицированы рецепторы к допамину, и открытый эффект мало кого интересовал.

А. Франц с коллегами из Колумбийского университета и М. Бессер из Госпиталя св. Бартоломея усовершенствовали метод выявления пролактина по влиянию на зоб голубей и доказа-

ли, что и у человека это соединение не связано с гормоном роста. После блистательных работ Р. Ялоу и С. Берсона и получения Ялоу Нобелевской премии ("за разработку метода, позволяющего определить любое вещество, заслуживающее быть определённым, в любой биологической жидкости") А. Франц и Д. Кляйнберг создали радиоиммунный метод определения пролактина в крови [6]. И вот тогда мир с изумлением узнал, что гиперпролактинемия — одна из самых частых патологий гипоталамо-гипофизарной оси с ежегодной встречаемостью у женщин около 8,7 случаев на 100 тыс. человек, чаще всего в возрасте от 25 до 34 лет (23,9 случаев на 100 тыс. человек в год). Гиперпролактинемия также бывает у мужчин (10 случаев на 100 тыс. человек) и детей, хотя у последних она казуистически редка.

2-бром-альфа-эргокриптин с предварительным наименованием СВ-154, или бромозергокриптин, впервые был изучен М. Бессером и Э. Дель Позо [7, 8]. К этому времени в Университете Виргинии благодаря работам Р. Маклеода на культуре клеток гипофиза выяснилось, что адреналин, норадреналин и допамин блокируют синтез и секрецию пролактина. При этом антисекреторный эффект блокировался не альфа- и бета-блокаторами, а фенотиазидами и галоперидолом. Ингибирующий эффект эргокриптина также блокировался нейрелептиками, что дало основания предполагать наличие новых, неизвестных ранее рецепторов на клетках гипофиза (позднее ими оказались D2-дофаминовые рецепторы) [5]. Маклеод предположил, что гипоталамический пролактинингибирующий фактор по химической структуре схож с катехоламинами, но в научном сообществе бытовала твёрдая уверенность, что все гипоталамические гормоны — полипептиды. Вскоре гипотеза Маклеода была подтверждена: Г. Фрисен с соавторами в Виннипеге (Канада) выделили чистый пролактин [9], а Г. Корроди и К. Фукс в Стокгольме показали, что инъекция пролактина в гипоталамус приводит к усилению выработки дофамина, в то время как бромокриптин, наоборот, её снижает [5].

Позднее допамин удалось выделить из крови воротной системы, и тот факт, что он тонически подавляет секрецию пролактина, стал общепризнанным. Быстро выяснилась и высокая эффективность бромокриптина в лечении гиперпролактинемии. Препарат снижал как базальный уровень гормона, так и его выброс в ответ на различные стимулы, уменьшал количество митозов в пролакто- и соматотрофах, восстанавливал циклическую активность гипоталамических центров [10]. От L-допы<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Акромегалия — заболевание, характеризующееся повышением секреции соматотропного гормона, диспропорциональным ростом костей скелета, увеличением выступающих частей костей и мягких тканей, а также внутренних органов, нарушением обмена веществ.

<sup>2</sup> Дигидроксифенилаланин (ДОФА, дофа, допа) — это биогенное вещество, образующееся в организме из тирозина и являющееся предшественником дофамина. L-допа (лево-допа) — лекарственное, противопаркинсоническое средство.

препарат отличался более длительным действием и меньшим количеством побочных эффектов. Более того, при длительном лечении СВ-154 не терял своих пролактингибирующих свойств.

С ростом осведомлённости врачей гиперпролактинемия заняла первое место среди гипоталамо-гипофизарных нарушений. Были проведены первые описания клинических случаев гиперпролактинемии: основными проявлениями оказались нарушения менструальной функции (от аменореи до олигоменореи) и лютеиновая дисфункция. У мужчин с гиперпролактинемией отмечалось снижение либидо и потенции, проходящее после назначения бромокриптина [11]. По данным Г.А. Мельниченко, для нормализации менструального цикла и фертильности при синдроме персистирующей галактореи-аменореи (СПГА) нередко было достаточно небольших доз бромокриптина [12].

Благодаря измерению сывороточных концентраций пролактина установлено, что около 50% опухолей гипофиза являются пролактиномами. У женщин с нарушениями менструального цикла и небольшим размером опухолей лечение бромокриптином позволяло восстановить нормальную функцию гонад. Но было неясно, влияет ли бромокриптин на объём пролактиномы, поэтому многим пациентам предварительно назначалась лучевая терапия или проводилось оперативное лечение. Эти вмешательства редко приводили к нормализации уровня пролактина.

М. Торнер однажды консультировал молодого пациента с большой опухолью гипофиза, выраженным сужением полей зрения, тяжёлыми головными болями и гипогонадизмом. Стандартом лечения того времени было нейрохирургическое вмешательство, однако пациент от операции отказался, и ему был предложен экспериментальный препарат. После первого же приёма бромокриптина больной отметил значительное улучшение самочувствия. Через две недели опухоль значительно уменьшилась в размерах [13]. Пожалуй, юбилейный характер этой статьи позволяет вспомнить и случай из собственной практики, происшедший незадолго до публикации Торнера. Г.А. Мельниченко работала с бромокриптином с 1975 г., с самого начала клинических исследований препарата в отделении терапии Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (ИЭЭ и ХГ, ныне – НМИЦ эндокринологии). Уже спустя год применения препарата на контрольном снимке черепа одной пациентки (читатели вряд ли в это поверят, но тогда ещё не было ни КТ, ни МРТ) заметно изменились в лучшую сторону параметры турецкого седла (стала чётко видна спинка, уменьшился вертикальный размер). Опытный рентгенолог не поверил полученным данным и предположил, что имела место техническая ошибка при

проведении первой рентгенографии – не приходила в голову даже мысль о пластичности костной ткани турецкого седла и, как следствие, уменьшении объёма опухоли и улучшении рентгенографической картины. Когда был зарегистрирован второй подобный случай, стало понятно, с чем мы столкнулись, но к тому времени уже появились и первые публикации на эту тему.

Позже в соавторстве с К. Ковачем из Торонто и Д. Тиндаллом из Атланты, Торнер провёл исследование удалённых в ходе хирургических операций аденом. Оказалось, что объём клеток аденомы у пациентов, принимавших бромокриптин в течение шести недель до операции, был в 20 раз меньше, чем у пациентов без медикаментозной терапии. Однако это было справедливо только для пролактина – неактивные аденомы гипофиза на терапию не реагировали [5]. Если лечение продолжалось не более года, то опухоль могла вновь увеличиться в объёме, поэтому требовался длительный приём бромокриптина. Препарат активно назначался и в СССР. На международном симпозиуме, посвящённом расстройствам гипоталамо-гипофизарной оси в 1979 г. в Москве, было представлено несколько работ об успешном использовании бромокриптина при СПГА, акромегалии, экспериментально препарат назначался и при болезни Иценко–Кушинга [14–16].

Накопленный до середины 1980-х годов опыт применения бромокриптина в ИЭЭ и ХГ и 1-м Московском медицинском институте им. И. М. Сеченова был обобщён в первой посвящённой этому вопросу монографии И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко "Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение)" [17]. Бромокриптин (парлодел) к моменту выхода монографии получали более 100 больных, из которых у 78 был диагностирован гиперпролактинемический гипогонадизм гипоталамо-гипофизарного генеза. Препарат назначали в дозе 1,25–12,5 мг в сутки длительностью до 15 месяцев. Клинически была подтверждена хорошая переносимость препарата. Из 44 пациенток с СПГА с нормальным турецким седлом на фоне терапии бромокриптином 15 женщин забеременели (некоторые – неоднократно), остальные не были заинтересованы в восстановлении фертильности. Более того, при макроаденомах гипофиза применение бромокриптина у 19 пациенток позволило восстановить двухфазный менструальный цикл, и все они забеременели [17].

Стала очевидной новая проблема: был найден препарат, позволивший дать детей женщинам с бесплодием, причём природа этого бесплодия была понятна лишь отчасти. У пациенток нарушена допаминэргическая регуляция продукции пролактина, у многих есть пролактинсекретирующие опухоли. Но нет ли некоей генетической со-



ставляющей в этом заболевании и как сложится жизнь рождённых благодаря бромокриптину детей? Как повлияет внутриутробная экспозиция препарата на тех или иных сроках? Не повторят ли дети судьбу своих матерей и не будут ли иметь гипофизарные опухоли? В нашей стране были проведены уникальные длительные наблюдения за детьми, рождёнными матерями с гиперпролактинемией (в начале это были так называемые парлодел-бэби, затем каберголин-бэби, некоторое количество квинаголид- и лисурид-бэби), а также за течением беременности и родов у таких пациентов. Впоследствии была обследована небольшая выборка внуков первых пролеченных женщин, появившихся на свет у их здоровых дочерей, и их здоровье не вызывает опасений. Эти данные выходят далеко за рамки представленной статьи, и многие исследования объединены в монографии 2004 г. [18].

Хотя наши представления о множественных эндокринных неоплазиях и о пролактиномах в составе синдромов МЭН-1 и FIPA (familial isolated pituitary adenomas, семейные изолированные аденомы гипофиза) продвинулись далеко, случаи генетически детерминированных пролактином с передачей генетического дефекта потомству нами не зарегистрированы, в медицинской литературе их также не обнаружено.

Роль бромокриптина и более поздних агонистов дофаминовых рецепторов у пациентов с пролактиномами была достаточно полно описана М.Э. Молтичем в 2014 г. Сегодня предпочтение отдаётся каберголину из-за большей продолжительности действия, позволяющей назначать его всего 1–2 раза в неделю [5]. В последнем руководстве Эндокринологического общества (The Endocrine Society) 2011 г. для лечения пролактином также рекомендуется каберголин, так как он лучше остальных агонистов дофамина нормализует уровень пролактина и способствует уменьшению размеров аденомы. Бромокриптин отводится роль препарата второй линии при непереносимости каберголина [5]. В Российской Федерации бромокриптин в настоящее время является одним из трёх зарегистрированных агонистов дофамина (кроме каберголина и хинаголида).

Проводились исследования применения агонистов дофамина при других опухолях гипофиза, в частности при акромегалии. А. Лиуцци с соавторами установили, что L-допа в норме стимулирует секрецию гормона роста. В то же время при её назначении пациентам с акромегалией наблюдалось парадоксальное снижение секреции соматотропина. Бромокриптин использовали для лечения акромегалии и в СССР: первые работы по применению агонистов дофамина у пациентов с акромегалией принадлежат В.С. Пронину [19], а в 1985 г. Г.А. Мельниченко и И.И. Дедовым были опубли-

кованы результаты применения сравнительно невысоких доз (до 10 мг в сутки) парлодела у шести пациенток с акромегалией и гиперпролактинемией. Препарат улучшал общее состояние больных: уменьшались головные боли, отёчность мягких тканей, у одной пациентки удалось достичь восстановления менструального цикла и исчезновения галактореи. Помимо этого, снижалась концентрация СТГ [17].

После изобретения аналогов соматостатина и антагониста рецепторов гормона роста пегвисоманта агонисты дофамина стали использоваться гораздо реже. Однако каберголин до сих пор остаётся лидирующим препаратом среди агонистов дофамина для лечения больных акромегалией, особенно при незначительном повышении уровня СТГ. В настоящее время по рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов агонисты дофамина могут быть назначены при акромегалии в качестве первичной медикаментозной терапии у пациентов с умеренным повышением уровня ИРФ-1 и/или в комбинации с аналогами соматостатина.

Начало применения леводопы в 1960-х годах произвело революцию в лечении болезни Паркинсона: её назначение приводило к быстрому улучшению состояния пациентов. Однако вскоре выяснилось, что в ответ на применение препарата менялась скорость моторных реакций, а со временем продолжительность действия препарата постепенно уменьшалась. У многих пациентов развивались хорееформные дискинетические нарушения, и стало понятно, что поиск препарата для лечения болезни Паркинсона ещё не закончен [5]. Когда Д. Кальн узнал о новом агонисте дофамина – бромокриптине, он инициировал исследование его действия у людей с болезнью Паркинсона на базе госпиталя Хаммерсмита в Лондоне и впоследствии в Национальном институте здоровья в Бетесде. В дозе до 30 мг в день в комбинации с леводопой он хорошо переносился пациентами и способствовал улучшению их моторных функций. Было установлено, что бромокриптин в дозе до 100 мг в день (то есть около 40 таблеток) как в монотерапии, так и в комбинации с леводопой оказывал терапевтический эффект, сопоставимый с монотерапией леводопой в высоких дозах.

Следующим важным этапом в истории бромокриптина стало открытие в 1979 г. Д. Кебабианом и Д. Кальном двух подтипов дофаминовых рецепторов, которые они обозначили как D1 и D2 [5]. Исследования с применением методов молекулярной биологии увеличили количество известных науке типов дофаминовых рецепторов, однако их функции по-прежнему сводились к двум типам, описанным ранее Кальном и Кебабианом. 1980-е и 1990-е годы стали эрой агонистов дофаминовых рецепторов: в короткие сроки были разработаны лерготрил, лисурид, перголид,

месулергин, каберголин и многие другие препараты. Как и бромокриптин, они избирательно действовали на D2-рецепторы, с небольшими отличиями в активности в отношении подтипов этих рецепторов. Тем удивительней, что ни один селективный агонист D1-рецепторов не был одобрен для применения в клинической практике.

Было бы неправильно утверждать, что между агонистами дофамина не было значимой разницы. Так, многие агонисты дофамина (бромокриптин, перголид, каберголин), которые являются производными эрготина, обладают рядом существенных побочных реакций при длительном применении: от плевропульмональных изменений, описанных У. Ринном в 1981 г. и Н. Макэлвани в 1988 г., до констриктивного перикардита, поражения клапанного аппарата сердца и ретроперитонеального фиброза при дозе более 20 мг препарата в день. Несмотря на обратимость этих изменений при отмене препаратов, их можно вовсе избежать путём назначения неэрготиновых агонистов дофаминовых рецепторов, таких как ропинирол или прамипексол (которые были одобрены для применения в США ещё в 1997 г.) [5]. В то же время ропинирол, прамипексол и перголид не нашли применения в эндокринологии, в равной степени у эндокринологов нет необходимости в назначении колоссальных доз агонистов дофамина.

Хотя бромокриптин уже практически не назначается для лечения болезни Паркинсона, он оставил огромное наследие в виде множества иных агонистов дофамина, которые успешно применяются при этой нозологии. Использовался он и во многих других случаях, и после первых 10 лет применения бромокриптина Е. Флюкигер, Д. Кальн и М. Торнер издали монографию, в которой обсуждались накопленные в отношении бромокриптина знания [20]. Бромокриптин был опробован в качестве терапии для многих заболеваний, в частности, предпринимались неоднократные попытки использования агонистов дофамина в терапии нейрогенного мочевого пузыря.

В 2009 г. бромокриптин был одобрен как препарат для лечения сахарного диабета 2-го типа (в гораздо меньших дозировках, чем для гиперпролактинемии, акромегалии или болезни Паркинсона). Новый препарат (циклозет) принимается один раз в день в первые 2 часа после пробуждения, быстро усваивается и имеет более короткую продолжительность действия. Этот эффект циклозета реализуется преимущественно за счёт влияния на постпрандиальную гликемию. Назначаемый в циркадианном ритме циклозет снижает чувство голода и способствует уменьшению концентрации свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме крови после еды. В рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем бо-

лее 3 тыс. пациентов, было показано, что циклозет на 39% снижает комбинированную вероятность сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии и реваскуляризации миокарда. Этот эффект может быть обусловлен влиянием препарата на вентромедиальное ядро гипоталамуса, которое, в свою очередь, воздействуя на супраоптическое ядро, способно снижать интенсивность периферических влияний симпатической нервной системы [5]. Наконец, бромокриптин значительно снижал концентрацию провоспалительных белков в печени и экспрессию активаторов транскрипции факторов, отвечающих за липогенез, глюконеогенез и синтез свободных жирных кислот. А. Цинкотта с коллегами провели аналогию с происходящим при голодании изменением массы жировой ткани и инсулинорезистентности у так называемых сезонных позвоночных. По всей видимости, печёночный метаболизм регулируется некими собственными биологическими часами, которые в условиях дикой природы активируют запасание жиров в тёплый период и инсулин-опосредованный печёночный липогенез в условиях голодания. Таким образом, исследователи предположили, что метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа могут являться примерами дезадаптации, поскольку в современном мире в развитых странах люди гораздо реже сталкиваются с недостатком пищи, а значит, бромокриптин может препятствовать развитию у них метаболического синдрома [5]. Итак, даже спустя 50 лет после открытия бромокриптина не все его эффекты хорошо изучены, и перед учёными и врачами встают всё новые вопросы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Fluckiger E., Wagner H.R.* 2-Br-alpha-ergokryptin: influence on fertility and lactation in the rat // *Experientia*. 1968. V. 24. № 11. P. 1130-1131.
2. *Погребинский М.Г.* К фармакологии спорыньи, действие её на молоко. Дис. ... д-ра мед. СПб.: Тип. В. Демакова, 1870.
3. *Асотский Н.* О влиянии спорыньи на количество и состав молока. Дис. ... д-ра мед. СПб., 1870.
4. *Аносова Л.Н.* Галакторея // *Проблемы эндокринологии*. 1939. № 4. С. 34-46.
5. *Besser M.G., Pfeiffer R.F., Thorner M.O.* Anniversary review: 50 years since the discovery of bromocriptine // *Eur. J. Endocrinol.* 2018. V. 179. № 2. P. R69-R75.
6. *Kleinberg D.L., Frantz A.G.* Human prolactin: measurement in plasma by in vitro bioassay // *J. Clin. Invest.* 1971. V. 50. № 8. P. 1557-1568.
7. *Del Pozo E., Del Re R.B., Varga L., Friesen H.* The inhibition of prolactin secretion in man by CB-154 (2-Br-alpha-ergocryptine) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1972. V. 35. № 5. P. 768-771.
8. *Besser G.M., Parke L., Edwards C.R. et al.* Galactor-

- rhoea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine // *Br. Med. J.* 1972. V. 3. № 5828. P. 669-672.
9. *Hwang P., Guyda H., Friesen H.* Purification of human prolactin // *J. Biol. Chem.* 1972. V. 247. № 7. P. 1955-1958.
  10. *Varga L., Wenner R., Del Pozo E.* Treatment of galactorrhoea-amenorrhoea syndrome with Br-ergocryptine (CB-154): restoration of ovulatory function and fertility // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973. V. 117. № 1. P. 75-79.
  11. *Copinschi G., L'Hermite M., Pasteels J.L., Robyn C.* Two-bromo-ergocryptine (CB-154) inhibition of prolactin secretion and galactorrhoea in a case of pituitary tumour // *Gynecol. Invest.* 1971. V. 2. № 1. P. 128-129.
  12. *Мельниченко Г.А.* Особенности клинического течения и методы лечения синдрома персистирующей лакторей-аменореи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1977.
  13. *Thorner M.O., Martin W.H., Rogol A.D. et al.* Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980. V. 51. № 3. P. 438-445.
  14. *Мельниченко Г.А.* Результаты клинического применения парлодела при синдроме персистирующей лакторей-аменореи // Материалы симпозиума "Расстройства гипоталамо-гипофизарной оси: новые возможности лекарственной терапии". М., 1979. С. 45-50.
  15. *Васюкова Е.А., Писарская И.В., Зефирова Г.С. и др.* Парлодел в лечении акромегалии // Материалы симпозиума "Расстройства гипоталамо-гипофизарной оси: новые возможности лекарственной терапии". М., 1979. С. 115-120.
  16. *Марова Е.И., Бутрова С.А.* Влияние парлодела на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при болезни Иценко-Кушинга // Материалы симпозиума "Расстройства гипоталамо-гипофизарной оси: новые возможности лекарственной терапии". М., 1979. С. 151-156.
  17. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение). М.: Медицина, 1985.
  18. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И.* Синдром гиперпролактинемии. М.: Триада, 2004.
  19. *Мельниченко Г.А., Старкова Н.Т., Пронин В.С.* Результаты клинического применения парлодела при лечении лакторей-аменореи и акромегалии // Советская медицина. 1978. № 6. С. 88-91.
  20. *Thorner M.O., Fluckiger E., Calne D.B.* Bromocriptine. A Clinical and Pharmacological Review. N.Y.: Raven Press, 1980.

## FIFTY YEARS SINCE THE DISCOVERY OF BROMOCRIPTINE

© 2019 I.I. Dedov<sup>1,2,\*</sup>, G.A. Melnichenko<sup>3,\*\*</sup>, A.M. Gorbacheva<sup>1,\*\*\*</sup>

<sup>1</sup>*Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

<sup>2</sup>*Sechenov Medical State University, Moscow, Russia*

<sup>3</sup>*Institute of Clinical Endocrinology of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

\*E-mail: dedov@endocrincentr.ru; \*\*E-mail: teofrast2000@mail.ru; \*\*\*E-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

Received 13.06.2019

Revised version received 24.06.2019

Accepted 16.07.2019

An ergot alkaloid, 2-Br-alfa-ergocriptin, and its effect on lactation in rats was first mentioned by E. Fluckiger and H. Wagner in the twenty-fourth issue, published in 1968, of the journal "Experientia". Initially, this work did not attract much attention; however, after the isolation of pure prolactin, and the establishment of its physiological role, the high efficacy of bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia quickly became clear. Bromocriptine has been actively studied not only by American and European scientists but also in the USSR since 1975. Bromocriptine was used in the treatment of persistent lactorrhoea and amenorrhoea, acromegaly, and also the drug was experimentally prescribed for Itsenko – Cushing's disease. Unique data about the children of mothers with hyperprolactinemia who received bromocriptine therapy was collected in the USSR. Bromocriptine also made a huge contribution to the treatment of Parkinson's disease, for which it has been used since the 1960s. Much later, in 2009, bromocriptine in small doses was approved for the treatment of type 2 diabetes. Currently, different studies of the effect of bromocriptine on various metabolic pathways are continuing. Thus, even 50 years after the discovery of bromocriptine, not all of its effects are well studied, and this world-famous drug continues to raise more and more new questions for scientists and doctors.

*Keywords:* bromocriptine, hyperprolactinemia, Parkinson's disease.