

Современные взгляды на лечение болезни Кушинга

В. Г. Каджарян, А. О. Соловьюк

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель работы – на основании данных клинической картины, эффективности предыдущего лечения подобрать оптимальный метод терапии у пациентов с болезнью Кушинга.

Материалы и методы. Болезнь Кушинга (БК) – тяжелое заболевание эндокринной системы, которое обусловлено наличием кортикотропиномы или эктопической АКТГ-продуцирующей аденомы. Учитывая локализацию процесса в структурах центральной нервной системы, проведение радикального лечения является сложной задачей. Возможны рецидивы заболевания после хирургического лечения. Применение фармакологических препаратов не может привести к устранению причины в виде опухоли, однако эффективно в качестве профилактики тяжелых системных осложнений. В обзоре приведены методы радикального и консервативного лечения БК в зависимости от тяжести состояния пациентов, размеров опухолевого образования, гормонального фона организма, а также наличия сопутствующей патологии. Охарактеризованы все используемые в настоящее время фармакологические препараты. Показаны преимущества пасиреотида в селективной блокаде соматостатиновых рецепторов у пациентов с БК.

Выводы. Лечение БК представляет собой сложную проблему, решение которой зависит от ряда факторов (тяжесть состояния, размеры опухоли, уровень гормонов в крови, наличие сопутствующей патологии и др.). В настоящее время доступно несколько подходов к лечению: от консервативного с использованием современных достаточно эффективных препаратов до радикального хирургического, когда есть необходимость удаления опухолевого образования. Наиболее эффективным препаратом для консервативной терапии БК является пасиреотид, который позволяет достичь клинико-лабораторной ремиссии и уменьшения размеров опухолевого образования.

Ключевые слова: болезнь Кушинга, гиперкортицизм, лечение, пасиреотид.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 253–258

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125354

E-mail: cvg2009@meta.ua, alsolovyuk@gmail.com

Сучасні погляди на лікування хвороби Кушинга

В. Г. Каджарян, О. О. Солов'юк

Мета роботи – на підставі даних клінічної картини, ефективності попереднього лікування підібрати оптимальний метод терапії пацієнтів із хворобою Кушинга.

Матеріали та методи. Хвороба Кушинга (ХК) є важким захворюванням ендокринної системи, що зумовлене наявністю кортикотропіноми або ектопічної АКТГ-продукуючої аденоми. Враховуючи локалізацію процесу у структурах центральної нервової системи, здійснення радикального лікування є складним завданням. Можливі рецидиви захворювання після хірургічного лікування. Застосування фармакологічних препаратів не може призвести до усунення причини у вигляді пухлини, однак ефективно як профілактика важких системних ускладнень. В огляді наведені методи радикального, консервативного лікування ХК залежно від тяжкості стану пацієнтів, розмірів пухлинного утворення, гормонального фону організму, а також наявності супутньої патології. Охарактеризовані фармакологічні препарати, котрі нині використовують. Показані переваги пасиреотида в селективній блокаді соматостатинових рецепторів в осіб із ХК.

Висновки. Лікування ХК — складна проблема, розв'язання якої залежить від низки чинників (тяжкість стану, розміри пухлини, рівень гормонів у крові, наявність супутньої патології тощо). Нині доступні декілька підходів до лікування: від консервативного з використанням сучасних доволі ефективних препаратів до радикального хірургічного, коли є необхідність видалення пухлинного утворення. Найбільш ефективним препаратом для консервативного лікування ХК є пасиреотид, що дає можливість досягти клініко-лабораторної ремісії та зменшення розмірів пухлини.

Ключові слова: хвороба Кушинга, гіперкортицизм, лікування, пасиреотид.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 253–258

Modern views on Cushing's disease treatment

V. G. Kadzharian, O. O. Soloviuk

The aim. To choose the most optimal method of Cushing's disease (CD) therapy based on the clinical picture and the previous treatment efficacy.

Materials and methods. CD is a serious endocrine system disease caused by corticotropinoma or ectopic ACTH-producing adenoma. Taking into account the process localization in the central nervous system structures, the radical treatment is challenging. In addition, recurrence of the disease after surgical treatment is possible. The use of pharmacological drugs can not lead to the cause elimination in a form of tumor; however it is effective in preventing serious systemic complications. The review presents methods of radical and conservative CD treatment depending on the patient's condition severity, the size of tumor, the endocrine profile of organism and the presence of comorbidities. All currently used pharmacological agents have been characterized. The advantages of pasireotide in the selective blockade of somatostatin receptors in patients with CD have been shown.

Conclusions. Treatment of CD is a complex problem, the solution of which depends on a number of factors (the condition severity, the size of tumor, the blood hormone levels, the presence of comorbidities, etc.). Several approaches to CD treatment are currently available – from conservative ones using modern quite effective drugs to radical surgical ones, when there is a need to excise a tumor. The most effective drug for conservative CD therapy is pasireotide, which allows achieving clinical and laboratory remission and tumor size reduction.

Key words: hypophysial acth hypersecretion, adrenocortical hyperfunction, therapeutics.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (2), 253–258

Болезнь Кушинга (БК) – тяжелое заболевание эндокринной системы, которое связано с наличием гормонпродуцирующей опухоли гипофиза (кортикотропиномы) или эктопической АКТГ-продуцирующей аденомы [8], что сопровождается повышенной секрецией глюкокортикоидов. Изучение заболевания начинается с первой половины XX века, когда с разницей в несколько лет Н. М. Иценко описал 2 случая с гипертрихозом и Х. В. Кушинг показал наличие повышенного числа хромофобных клеток аденогипофиза с дегенеративными изменениями супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, которое сопровождалось типичной клинической картиной. Позже стало принято разделять болезнь Иценко–Кушинга (патология гипоталамо-гипофизарной системы) и синдром Иценко–Кушинга (аденома, карцинома коры надпочечников, эктопированный АКТГ-синдром), хотя клинические проявления в большей степени обусловлены синдромом гиперкортицизма [24]. БК диагностируют в практически 70 % случаев (более характерно для людей молодого возраста, чаще женщин) [21]. У 80 % пациентов с БК с помощью визуальных методов исследования определяется микроаденома гипофиза.

Механизмы патогенеза. Основным патогенетическим механизмом развития БК является эндогенный гиперкортицизм. Многочисленные исследования показали у пациентов с БК высокую концентрацию в крови свободной фракции кортизола, особенно в вечернее и ночное время, нарушенные циркадные ритмы секреции АКТГ и кортизола. Проведение дексаметазоновой пробы с отсутствием подавления секреции кортизола свидетельствует о неконтролируемом синтезе глюкокортикоидов и нарушении отрицательной обратной связи в гипоталамо-надпочечниковой оси [8].

Клиническая картина. У пациентов с БК отмечают нарушения работы ряда органов и систем. Среди жалоб следует выделить головные боли, дисменорею у женщин, нарушение либидо и эректильной функции у мужчин, при объективном обследовании обращает на себя внимание развитие диспластического ожирения, гнойничковых, геморрагических, грибковых изменений кожи, стрий, атрофия мышц дистальных отделов конечностей (голена и стопы). При дополнительных исследованиях диагностируют артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена, остеопороз [8,24].

Цель работы

На основании данных клинической картины, эффективности предыдущего лечения подобрать оптимальный метод терапии у пациентов с болезнью Кушинга.

Радикальное лечение. Лечение БК – сложная задача, уровень его эффективности будет зависеть от правильной оценки степени активности гиперкортицизма, определения локализации патологического процесса, учета индивидуальных особенностей клинической картины конкретного пациента, переносимости лекарственных средств, возможности проведения радикального лечения [18]. Цель лечения данной категории пациентов – реверсия клинической симптоматики, снижение уровня кортизола и АКТГ в крови, моче, слюне до нормальных значений, восстановление циркадного ритма секреции гормонов. Полная ремиссия

БК подразумевает стойкое исчезновение клинических и лабораторных признаков гиперкортицизма [41].

Выбор метода лечения зависит от возраста пациента, размеров опухолевого образования, уровня секреции глюкокортикоидов, степени тяжести болезни, наличия и характера сопутствующей патологии, желания пациента [37].

Комплексное лечение включает достижение нормального уровня кортизола крови для купирования изменений со стороны органов и систем, вызванных длительно существующим гиперкортицизмом, оперативное или лучевое удаление образования гипофиза с максимально возможным сохранением контролирующих функций центральных органов эндокринной системы [3].

Последние десятилетия радикальным методом лечения БК является проведение транссфеноидальной аденомэктомии [5,15]. Эффективность оперативного лечения зависит от объемов аденомы, при ее размерах более 1 см положительные результаты наблюдают у более чем половины пациентов, а при небольших размерах образования (менее 1 см) первичная ремиссия может быть достигнута практически в 90 % случаев. Рецидивы болезни могут проявиться в ближайшие годы после оперативного лечения у четверти пациентов [5,9]. Среди осложнений аденомэктомии следует отметить нарушение функции глазодвигательных нервов, субарахноидальные кровоизлияния, назальную ликворею. Частота таких осложнений, по данным различных исследователей, не превышает 5 % [7]. Проведение повторной операции чаще нецелесообразно, поскольку многолетние наблюдения показали низкую ее эффективность с сохранением риска рецидива БК, высокую вероятность разрушения гипоталамической ткани с развитием тяжелого пангипопитуитаризма. Таким пациентам показано проведение радиохирургического лечения (протонотерапия, гамма-нож), однако это также достаточно часто (в половине случаев) вызывает гипопитуитаризм различной степени выраженности [16].

Еще один метод хирургического лечения БК – двусторонняя адреналэктомия, поскольку клинические проявления заболевания связаны с неконтролируемой секрецией глюкокортикоидов [4]. Показан пациентам при неэффективности других методов лечения в случаях выраженных клинических проявлений на фоне высоких значений кортизола крови. Результатом этой операции является купирование явлений гиперкортицизма, однако у пациентов сохраняется объемное образование гипофиза, что может приводить к компрессии рядом лежащих органов в случае дальнейшего роста аденомы [34].

Одним из вариантов хирургического лечения БК является проведение двухэтапной адреналэктомии. После удаления одного надпочечника в послеоперационном периоде, как правило, назначение кортикостероидов не требуется. После удаления второго надпочечника правильно проводимая заместительная терапия имеет огромное значение, и в первые дни суточная доза парентерально вводимого кортизола составляет 250–300 мг [31].

Лучевая терапия также относится к радикальным методам лечения. Применение различных видов ионизирующей радиации, несмотря на разработку микрохирургической техники для удаления микроаденом

гипофиза, также остается одним из методов лечения БК. Для подавления секреции АКТГ гипофизом проводят рентгенотерапию в общей дозе 45–50 Гр (4500–5000 рад), минимальные побочные явления отмечают, если разовая доза облучения не превышает 2 Гр (200 рад) на сеанс. С этой же целью применяют γ -терапию (кобальт-60) с той же суммарной дозой, которая используется при рентгенотерапии. Гамма-терапия сопровождается меньшим числом побочных явлений, хотя ее эффективность несколько выше, но почти сравнима с рентгенотерапией [35].

Гипофиз можно облучать тяжелыми частицами (протонами), обладающими высокой энергией и проникающей способностью. Облучение тяжелыми частицами – протонными пучками – в суммарной дозе 80–100 Гр (8000–10 000 рад) проводят однократно. Этот вид терапии наиболее эффективен в связи с тем, что энергия, освобождаемая протонами, выделяется в области аденомы гипофиза, при этом другие ткани (кожа, кости черепа, головной мозг) повреждаются минимально. Облучению протонным пучком подлежат большие только в том случае, если у них обнаружены эндоселлярные аденомы гипофиза, причем диаметр турецкого седла не должен превышать 15 мм. Эффективность протонотерапии выше (по данным некоторых авторов, на 75 % и даже 85 %) по сравнению с рентгено- и γ -терапией [32].

Одной из разновидностей лучевой терапии является имплантация в область аденомы гипофиза радиоактивного иттрия (^{90}Y) или радиоактивного золота (^{198}Au). Гранулы радиоактивного иттрия или золота стереотаксическим методом с использованием трансназально-трансфеноидального доступа вводят в ткань аденомы гипофиза [10].

Кроме облучения, деструкция аденомы гипофиза может быть достигнута применением низких температур (криохирургия). Для этих целей используют жидкий азот, который подводят в область аденомы гипофиза также стереотаксическим методом с помощью трансназально-трансфеноидального доступа [29].

Консервативное лечение. Использование фармакологических агентов не может обусловить полный контроль над заболеванием, поскольку не приводит к устранению причины в виде опухоли, однако дает возможность провести профилактику тяжелых системных осложнений, что положительно отражается на качестве жизни данной категории больных [1,28].

1. Блокаторы синтеза кортизола. Для консервативного лечения БК могут быть использованы лекарственные средства, действие которых направлено на блокаду синтеза кортизола, рецепторов к этому гормону, а также препараты центрального действия [29]. Целью проводимой терапии является снижение выработки надпочечниками кортизола, что приводит к снижению его содержания в крови и моче. Препараты, которые блокируют рецепторы к кортизолу или снижают его синтез, нивелируют нежелательные эффекты гиперкортицизма, но не оказывают значимого действия на прогрессирующее изменение размеров аденомы гипофиза [34]. В связи с этим данное направление лечения является временным, его целесообразно использовать для предоперационной подготовки или в составе комплексной терапии вместе с лучевой терапией [13].

Фармакологические агенты снижают секрецию глюкокортикоидов путем прямой блокады цитохрома

P450. К данной группе препаратов относят кетоконазол, метирапон, хлодитан, этомидат. Кетоконазол, который часто используют в качестве противогрибкового препарата, способствует блокированию ряда эниматических систем (цитохрома P450, 11b и 17a-гидроксилазы и др.). Для получения эффекта ингибирования синтеза кортизола необходимо принимать высокие дозы (до 1200 мг в сутки), которые могут приводить к развитию нежелательных явлений (аллергические реакции, гинекомастия, гепатотоксичность) [19].

Снижение уровня кортизола в крови у 75 % пациентов можно добиться использованием метирапона в суточной дозе 250–750 мг. Действие этого препарата связано с ингибирующим влиянием на систему цитохрома P450c11. Побочные действия метирапона являются дозозависимыми и характеризуются умеренным минералокортикоидным действием за счет накопления предшественников синтеза альдостерона, гирсутизмом у женщин, головокружением, тошнотой и отеками [39].

Хлодитан (митотан) в терапевтических дозах приводит к атрофическим процессам в сетчатой и пучковой зонах кортикального слоя надпочечников, что представляет интерес при лечении злокачественных заболеваний. Прием препарата в суточной дозе 500–3000 мг/сут позволяет достичь ремиссии более чем у 75 %, но часто сопровождается побочными реакциями (различные проявления желудочной диспепсии, диарея, кожные аллергические реакции, нарушения липидного обмена) [14,34].

Применение этомидата в терапевтических дозах (парентеральное введение 0,04–0,05 мг/кг/ч) способствует блокаде 11b-гидроксилазы, более высокие дозы сопровождаются выраженным седативным действием [34].

2. Модуляторы глюкокортикоидных рецепторов (GR). Второй группой фармакологических препаратов, которые могут быть использованы для лечения БК, являются модуляторы GR. Рецепторы второго типа GR-II могут быть блокированы мифепристоном в дозе 6–25 мг/кг/сут. Таким образом может значительно снижаться биологическое действие не только кортизола, но и половых гормонов (андрогенов, прогестерона). Сродство мифепристона к GR-II во много раз превышает таковое как для природных, так и синтетических глюкокортикоидов [33]. В связи с действием на рецепторный аппарат при отсутствии влияния на синтез стероидов корой надпочечников, что наблюдается при БК, происходит повышение содержания в крови кортизола и АКТГ, а также наблюдаются изменения в организме, характерные для гиперальдостеронизма (гипокалиемия и задержка жидкости).

3. Блокаторы серотониновых рецепторов. Ципрогептадин является блокатором серотониновых рецепторов. Он оказывает ингибирующее действие на уровне гипоталамуса на секрецию АКТГ.

Несмотря на кратковременный терапевтический эффект, ципрогептадин с успехом применяют для подготовки больных, страдающих БК, к операции на гипофизе или надпочечниках [36]. При этом удается сравнительно быстро достичь улучшения показателей метаболизма и клинического состояния больных. Лечение ципрогептадином показано у беременных с БК и у детей с этой патологией при подготовке их к гипофизэктомии

[20]. Кроме этого, лечение ципрогептадином показано больным, страдающим синдромом Нельсона [17]. Положительный эффект у таких больных свидетельствует о прямом (а не только опосредованно через гипоталамус) влиянии ципрогептадина на макроаденому гипофиза [36]. Недавно установлено, что ритансерин, являющийся мощным селективным антагонистом серотониновых рецепторов типа 2, приводит к нормализации секреции АКТГ и экскреции свободного кортизола у больных, страдающих БК [11].

Метерголин (производное спорыньи), обладающий антисеротониновой и дофаминергической активностью, снижает секрецию АКТГ как у практически здоровых лиц, так и у лиц, страдающих болезнью Аддисона, БК [6].

Парлодел (бромкриптин, бромэргон, абергин), агонист дофаминовых рецепторов, в дозе 2,5–7,0 мг/сут применяют для лечения БК, хотя эффективность такой терапии невелика [22].

Вальпроат натрия вызывает клиническую ремиссию как у пациентов с БК, так и у больных с синдромом Нельсона. Его действие обусловлено ингибирующим влиянием на трансаминазу γ -аминомасляной кислоты, что приводит к повышению концентрации в гипоталамусе. Не исключается также, что влияние вальпроата натрия на ингибирование секреции кортиколиберина осуществляется посредством блокады репоглощения γ -аминомасляной кислоты клетками гипоталамуса [30]. Являясь одним из важнейших нейротрансмиттеров ЦНС, γ -аминомасляная кислота ингибирует секрецию кортиколиберина и, соответственно, АКТГ. Вальпроат натрия назначают в дозе 200 мг 3 раза в день. При этом отмечают снижение содержания АКТГ в плазме и уменьшение экскреции 17-ОКС, свободного кортизола и 17-КС с мочой [12].

4. *Препараты центрального действия* являются основными в фармакологическом лечении гормонально активных опухолевых заболеваний гипофиза. Действие этой группы лекарственных средств связано с модуляцией гормонов, оказывающих наибольшее влияние на функциональное состояние гипофиза – соматостатина и дофамина. Действие соматостатина связано со снижением секреции тропных гормонов передней доли гипофиза путем активации процессов апоптоза [40].

Исследования последних лет показали наличие 5 подтипов соматостатиновых рецепторов в различных органах и тканях (SSTR). В кортикотропине в 90 % случаев наблюдается экспрессия рецепторов серотонина и дофамина. В исследовании D. Batista et al. [38] показано, что при сравнении экспрессии различных подтипов рецепторов соматостатина и дофамина в клетках кортикотропином и эктопических АКТГ-продуцирующих образований чаще преобладала экспрессия соматостатиновых рецепторов V (90 %), II (70 %) и I (60 %) типов. Два и более типов рецепторов экспрессировались в 81 % случаев кортикотропином и 50 % эктопических опухолей.

Селективные агонисты дофаминергических рецепторов 2 типа способствуют снижению уровня кортизола в крови и моче почти у 40 % больных с кортикотропиномой [34]. У данной категории пациентов возможно применение каберголина на протяжении длительного времени в постепенно возрастающей дозе с 1 мг до 7 мг в неделю [34]. Препараты центрального действия показаны в случае рецидивов БК после оперативного

лечения. Среди побочных эффектов следует указать артериальную гипотензию, хотя в сравнении с другими средствами для лечения БК эта группа переносится значительно лучше.

Наибольшим средством к SSTR5 обладает пасиреотид (сигнифор) [40,43]. Уже через 3 дня от начала лечения этим препаратом отмечено достоверное снижение в крови уровня АКТГ и кортизола у больных с БК. У большинства пациентов снижение уровня кортизола или достижение нормальных значений сопровождалось частичной реверсией клинических проявлений гиперкортицизма (нормализацией артериального давления, снижением массы тела и др.) [2]. При оценке содержания кортизола в слюне пациентов с гиперкортицизмом в процессе лечения пасиреотидом отмечено достоверное его снижение через 5 суток от начала терапии, эффект увеличивался к концу 2 недели лечения, что также сопровождалось существенным уменьшением объема опухолевого образования в гипофизе [2]. Среди побочных эффектов пасиреотида следует отметить головную боль, диспепсические явления, образование камней в желчном пузыре, гепатотоксичность и нарушения сосудистого тонуса [23]. В связи с блокадой соматостатиновых рецепторов 5 типа в поджелудочной железе пасиреотид снижает секрецию инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, а также опосредуемую инкретинами [25,26], что характеризуется гипергликемией в первые дни лечения пасиреотидом. В связи с этим, в некоторых случаях лечение пасиреотидом требует назначения сахароснижающей терапии метформином и/или препаратами, оказывающими влияние на систему инкретинов [42]. Пасиреотид показан в случае невозможности радикального хирургического лечения, неэффективности других консервативных методов лечения, рецидивов БК, непереносимости других препаратов, в составе комплексной терапии, при подготовке к хирургическому лечению. Пасиреотид вводят подкожно в дозе 600 мкг 2 раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 900 мкг 2 раза в сутки или снижена до 300 мкг 2 раза в сутки [27].

Выводы

1. Лечение БК представляет собой сложную проблему, решение которой зависит от нескольких факторов (тяжесть состояния, размеры опухоли, уровень гормонов в крови, наличие сопутствующей патологии и др.).

2. В настоящее время доступно несколько подходов к лечению: от консервативного с использованием современных достаточно эффективных препаратов до радикального хирургического, когда есть необходимость удаления опухолевого образования. Наиболее эффективным препаратом для консервативного лечения болезни Кушинга является пасиреотид, который позволяет достичь клинико-лабораторной ремиссии и уменьшения размеров опухолевого образования.

Список литературы

- [1] Діагностика та нейрохірургічне лікування хвороби Кушинга / О.М. Гук, О.М. Возняк, М.О. Гук та ін. // Український нейрохірургічний журнал. – 2011. – №3. – С. 4–9.

- [2] A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease / A. Colao, S. Petersenn, J. Newell-Price et al. // *N.Engl.J.Med.* – 2012. – Vol. 366. – №10. – P. 914–924.
- [3] Datta J. Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma: An Evidence-Based Approach / J. Datta, R.E. Roses // *Surgical Oncology Clinics*. – 2016. – Vol. 25(1). – P. 153–170.
- [4] Adrenalectomy for Cushing's syndrome: do's and don'ts / D.N. Paduraru, A. Nica, M. Carsote, A. Valea // *J.Med.Life.* – 2016. – Vol. 9. – №4. – P. 334–341.
- [5] Ammini A.C. Etiology and clinical profile of patients with Cushing's syndrome: A single center experience / A.C. Ammini, N. Tandon, N. Gupta // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 18. – №1. – P. 99–105.
- [6] Aptamer-based molecular recognition of lysergamine, metergoline and small ergot alkaloids / E. Rouah-Martin, J. Mehta, B. van Dorst et al. // *J.Int.J.Mol.Sci.* – 2012. – Vol. 13. – №12. – P. 17138–17159.
- [7] Buchfelder M. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for Pituitary Adenomas / M. Buchfelder, S.M. Schlafler // *Front Horm. Res.* – 2016. – Vol. 45. – P. 121–132.
- [8] Chabre O. Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy / O. Chabre // *Presse Med.* – 2014. – Vol. 43. – №1. – P. 376–392.
- [9] Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease / F. Esposito, J.R. Dusick, P. Cohan et al. // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 2006. – Vol. 91. – №1. – P. 7–13.
- [10] Cushing's syndrome. II. New forms of treatment / M.O. van Aken, R.A. Feelders, A.J. van der Lely et al. // *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* – 2006. – Vol. 150. – P. 2365–2369.
- [11] Effect of the serotonin antagonists ritanserin and ketanserin in Cushing's disease / N. Sonino, G.A. Fava, F. Fallo et al. // *Pituitary.* – 2000. – Vol. 3. – №2. – P. 55–59.
- [12] Failure of long-term therapy with sodium valproate in Cushing's disease / A. Colao, R. Pivonello, F.S. Tripodi et al. // *J.Endocrinol.Invest.* – 1997. – Vol. 20. – №7. – P. 387–392.
- [13] Fleseriu M. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies / M. Fleseriu, F. Castinetti // *Pituitary.* – 2016. – Vol. 19. – №6. – P. 643–653.
- [14] Gardner D. Greenspan's basic and clinical endocrinology / D. Gardner, D. Shoback. – N. Y.: McGraw-Hill, 2007. – P. 156–165.
- [15] Hammer G.D. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results / G.D. Hammer, J.B. Tyrrell, K.R. Lamborn // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 2004. – Vol. 89. – №12. – P. 6348–6357.
- [16] Höybye C. Transsphenoidal surgery in Cushing disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases / C. Höybye, E. Grenbäck, M. Thorén // *J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 100. – №4. – P. 634–638.
- [17] Jialal I. Cyproheptadine therapy in Cushing's disease and Nelson's syndrome / I. Jialal, N.L. Pillay // *S.Afr.Med.J.* – 1980. – Vol. 57. – №9. – P. 305–307.
- [18] Juszcak A. The management of Cushing's disease – from investigation to treatment / A. Juszcak, A. Grossman // *Endokrynol. Pol.* – 2013. – Vol. 64. – №2. – P. 166–174.
- [19] Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease / F. Castinetti, I. Morange, P. Jaquet et al. // *Eur.J.Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158. – №1. – P. 91–99.
- [20] Khir A.S. Successful pregnancy after cyproheptadine treatment for Cushing's disease / A.S. Khir, J. How, P.D. Bewsher // *Eur.J.Obstet. Gynecol.Reprod.Biol.* – 1982. – Vol. 13. – №6. – P. 343–347.
- [21] Laway B.A. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management / B.A. Laway, S.A. Mir // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 17. – P. 996–1004.
- [22] Long-term quiescence of ectopic Cushing's syndrome caused by pulmonary neuroendocrine tumor (typical carcinoid) and tumorlets: spontaneous remission or therapeutic effect of bromocriptine? / G. Francia, M.V. Davi, E. Montresor et al. // *J.Endocrinol.Invest.* – 2006. – Vol. 29. – №4. – P. 358–362.
- [23] Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial / S. Petersenn, L.R. Salgado, J. Schopohl // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 57. – №1. – P. 156–165.
- [24] Loriaux D.L. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome / D.L. Loriaux // *N.Engl.J.Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 1451–1459.
- [25] Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: experts' proposals on the use of pasireotide / Y. Reznik, J. Bertherat, F. Borson-Chazot et al. // *Diabetes Metab.* – 2013. – Vol. 39. – №1. – P. 34–41.
- [26] Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study / A. Breitschaft, K. Hu, K. Hermosillo Resendiz et al. // *Diabetes Res.Clin.Pract.* – 2014. – Vol. 103. – №3. – P. 458–465.
- [27] Medical therapy with pasireotide in recurrent Cushing's disease: experience of patients treated for at least 1 year at a single center / C.G. Yedinak, S. Hopkins, J. Williams et al. // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2017. – Vol. 8. – P. 35–38.
- [28] Molecular basis of pharmacological therapy in Cushing's disease / D. Ferone, C. Pivonello, G. Vitale et al. // *Endocrine.* – 2014. – Vol. 46. – №2. – P. 181–198.
- [29] Molitch M.E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review / M.E. Molitch // *J.A.M.A.* – 2017. – Vol. 317. – №5. – P. 516–524.
- [30] Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease / A. Gil-Cárdenas, M.F. Herrera, A. Díaz-Polanco, et al. // *Surgery.* – 2007. – Vol. 141. – №2. – P. 147–151.
- [31] Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome / M. Raffaelli, C. De Crea, G. D'Amato et al. // *Surgery.* – 2017. – Vol. 161. – №1. – P. 264–271.
- [32] Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas / D.A. Wattson, S.K. Tanguturi, D.Y. Spiegel et al. // *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* – 2014. – Vol. 90. – №3. – P. 532–539.
- [33] Pituitary-adrenal response to the antigluco-corticoid action of RU 486 in Cushing's syndrome / X. Bertagna, C. Bertagna, M.H. Laudat et al. // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 1986. – Vol. 63. – №3. – P. 639–643.
- [34] Praw S.S. Medical treatment of Cushing's disease: overview and recent findings / S.S. Praw, A.P. Heaney // *Int.J.Gen.Med.* – 2009. – Vol. 2. – P. 209–217.
- [35] Repeated transsphenoidal surgery or gamma knife radiosurgery in recurrent Cushing disease after transsphenoidal surgery / M. Bodaghabadi, H. Riazi, S. Aran et al. // *J.Neuro.Surg.* – 2014. – Vol. 75. – №2. – P. 91–97.
- [36] Schteingart D.E. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome / D.E. Schteingart // *Expert Opin.Emerg.Drugs.* – 2009. – Vol. 14. – №4. – P. 661–671.
- [37] Sharma S.T. An individualized approach to the evaluation of Cushing syndrome / S.T. Sharma // *Endocr.Pract.* – 2017. – Vol. 23. – №6. – P. 726–737.
- [38] The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas / D.L. Batista, X. Zhang, R. Gejman et al. // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 2006. – Vol. 91. – №11. – P. 4482–4488.
- [39] The first description of metyrapone use in severe Cushing Syndrome due to ectopic ACTH secretion in an infant with immature sacrococcygeal teratoma. Case Report / M. Wojcik, A. Kalicka-Kasperczyk, T. Luszczawska-Kutrzeba, et al. // *Neuro Endocrinol.Lett.* – 2015. – Vol. 36. – №7. – P. 653–655.
- [40] Theodoropoulou M. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice / M. Theodoropoulou, G.K. Stalla // *Front.Neuroendocrinol.* – 2013. – Vol. 34. – №3. – P. 228–252.
- [41] Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement / B.M. Biller, A.B. Grossman, P.M. Stewart et al. // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 2008. – Vol. 93. – №7. – P. 2454–2462.
- [42] Up-to 5-year efficacy of pasireotide in a patient with Cushing's disease and pre-existing diabetes: literature review and clinical practice considerations / L. Trementino, M. Cardinaletti, C. Conettoni et al. // *Pituitary.* – 2015. – Vol. 18. – №3. – P. 359–365.
- [43] Van Der Hoek J. Preclinical and clinical experiences with the role of somatostatin receptors in the treatment of pituitary adenomas / J. Van Der Hoek, S.W. Lamberts, L. Hofland // *J.Eur.J.Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156. – Suppl. 1. – P. 45–51.

References

- [1] Guk, A. N., Voznyak, A. M., Guk, N. A., Pazyuk, V. A., Chuvashova, O. Yu., Salnikova, E. S., et al. (2011) Diagnostics and neurosurgical treatment of Cushing's disease. *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal*, 3, 4–9 [in Ukrainian].
- [2] Colao, A., Petersenn, S., Newell-Price, J., Findling, J. W., Gu, F., Maldonado, M., et al. (2012) A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *The New England Journal of Medicine*, 366(10), 914–924. doi: 10.1056/NEJMoa1105743.
- [3] Datta, J., & Roses, R. E. (2016) Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma: An Evidence-Based Approach. *Surgical Oncology Clinics*, 25(1), 153–170. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.011.
- [4] Paduraru, D. N., Nica, A., Carsote, M., & Valea, A. (2016) Adrenalectomy for Cushing's syndrome: do's and don'ts. *Journal of Medicine and Life*, 9(4), 334–341.
- [5] Ammini, A. C., Tandon, N., Gupta, N., Bhalla, A. S., Devasenaspathy, K., Kumar, G., et al. (2014) Etiology and clinical profile of patients with Cushing's syndrome: A single center experience. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(1), 99–105. doi: 10.4103/2230-8210.126586.
- [6] Rouah-Martin, E., Mehta, J., van Dorst, B., de Saeger, S., Dubrueil, P., Maes, B. U., et al. (2012) Aptamer-based molecular recognition of lysergamine, metergoline and small ergot alkaloids. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(12), 17138–17159. doi: 10.3390/ijms131217138.
- [7] Buchfelder, M., & Schlafler, S. M. (2016) Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for Pituitary Adenomas. *Frontiers of Hormone Research*, 45, 121–132. doi: 10.1159/000442328.
- [8] Chabre, O. (2014) Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy. *La Presse Médicale*, 43(1), 376–392. doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.001.
- [9] Esposito, F., Dusick, J. R., Cohan, P., Mofkhar, P., McArthur, D., Wang, C., et al. (2006) Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(1), 7–13. doi: 10.1210/jc.2005-1204.

- [10] Van Aken, M. O., Feelders, R. A., van der Lely, A. J., Romijn, J. A., Lamberts, S. W., & de Herder, W. W. (2006) Cushing's syndrome. II. New forms of treatment. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 150, 2365–2369.
- [11] Sonino, N., Fava, G. A., Fallo, F., Franceschetto, A., Belluardo, P., & Boscaro, M. (2000) Effect of the serotonin antagonists ritanserin and ketanserin in Cushing's disease. *Pituitary*, 3(2), 55–59. doi: 10.1023/A:1009986822146.
- [12] Colao, A., Pivonello, R., Tripodi, F. S., Orio, F. Jr., Ferone, D., Cerbone, G., et al. (1997) Failure of long-term therapy with sodium valproate in Cushing's disease. *Journal of Endocrinological Investigation*, 20(7), 387–392. doi: 10.1007/BF03347989.
- [13] Fleseriu, M., & Castinetti, F. (2016) Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary*, 19(6), 643–653. doi: 10.1007/s11102-016-0742-1.
- [14] Gardner, D., & Shoback, D. (2007) Greenspan's basic and clinical endocrinology. New York: McGraw-Hill.
- [15] Hammer, G. D., Tyrrell, J. B., Lamborn, K. R., Applebury, C. B., Hannegan, E. T., Bell, S., et al. (2004) Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(12), 6348–6357. doi: 10.1210/jc.2003-032180.
- [16] Höybye, C., Grenbäck, E., Thorén, M., Hulting, A. L., Lundblad, L., von Holst, H., & Anggård, A. H. (2004) Transsphenoidal surgery in Cushing disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases. *Journal of Neurosurgery*, 100(4), 634–638. doi: 10.3171/jns.2004.100.4.0634.
- [17] Jialal, I., & Pillay, N. L. (1980). Cyproheptadine therapy in Cushing's disease and Nelson's syndrome. *South African Medical Journal*, 57(9), 305–307.
- [18] Juszcak, A., & Grossman, A. (2013) The management of Cushing's disease – from investigation to treatment. *Endokrynologia Polska*, 64(2), 166–174.
- [19] Castinetti, F., Morange, I., Jaquet, P., Conte-Devolx, B., & Brue, T. (2008) Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, 158(1), 91–99. doi: 10.1530/EJE-07-0514.
- [20] Khir, A. S., How, J., & Bewsher, P. D. (1982) Successful pregnancy after cyproheptadine treatment for Cushing's disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 13(6), 343–347.
- [21] Laway, B. A., & Mir, S. A. (2013) Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(6), 996–1004. doi: 10.4103/2230-8210.122608.
- [22] Francia, G., Davi, M. V., Montesor, E., Colato, C., Ferdeghini, M., & Lo Cascio, V. (2006) Long-term quiescence of ectopic Cushing's syndrome caused by pulmonary neuroendocrine tumor (typical carcinoid) and tumoretlets: spontaneous remission or therapeutic effect of bromocriptine? *Journal of Endocrinological Investigation*, 29(4), 358–362. doi: 10.1007/BF03344109.
- [23] Petersenn, S., Salgado, L. R., Schopohl, J., Portocarrero-Ortiz, L., Arnaldi, G., Lacroix, A., et al. (2017) Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial. *Endocrine*, 57(1), 156–165. doi: 10.1007/s12020-017-1316-3.
- [24] Loriaux, D. L. (2017) Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 376(15), 1451–1459. doi: 10.1056/NEJMr1505550.
- [25] Reznik, Y., Bertherat, J., Borson-Chazot, F., Brue, T., Chanson, P., Cortet-Rudelli, C., et al. (2013) Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: experts' proposals on the use of pasireotide. *Diabetes & Metabolism*, 39(1), 34–41. doi: 10.1016/j.diabet.2012.10.005.
- [26] Breitschaft, A., Hu, K., Resendiz, K. H., Darstein, C., & Golor, G. (2014) Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(3), 458–465. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.011.
- [27] Yedinak, C. G., Hopkins, S., Williams, J., Ibrahim, A., Schultz Cetas, J., & Fleseriu, M. (2017) Medical therapy with pasireotide in recurrent Cushing's disease: experience of patients treated for at least 1 year at a single center. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 35–38. doi: 10.3389/fendo.2017.00035.
- [28] Ferone, D., Pivonello, C., Vitale, G., Zatelli, M. C., Colao, A., & Pivonello, R. (2014) Molecular basis of pharmacological therapy in Cushing's disease. *Endocrine*, 46(2), 181–198. doi: 10.1007/s12020-013-0098-5.
- [29] Molitch, M. E. (2017) Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *J.A.M.A.*, 317(5), 516–524. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
- [30] Gil-Cárdenas, A., Herrera, M. F., Díaz-Polanco, A., Rios, J. M., & Pantoja, J. P. (2007) Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery*, 141(2), 147–151. doi: 10.1016/j.surg.2006.12.003.
- [31] Raffaelli, M., De Crea, C., D'Amato, G., Gallucci, P., Lombardi C. P., & Bellantone, R. (2017) Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome. *Surgery*, 161(1), 264–271. doi: 10.1016/j.surg.2016.07.042.
- [32] Wattson, D. A., Tanguturi, S. K., Spiegel, D. Y., Niemiorko, A., Biller, B. M., Nachtigall, L. B., et al. (2014) Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 90(3), 532–539. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.068.
- [33] Bertagna, X., Bertagna, C., Laudat, M. H., Husson, J. M., Girard, F., & Luton, J. P. (1986) Pituitary-adrenal response to the antigluco-corticoid action of RU 486 in Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 63(3), 639–643. doi: 10.1210/jcem-63-3-639.
- [34] Praw, S. S., & Heaney, A. P. (2009) Medical treatment of Cushing's disease: overview and recent findings. *International Journal of General Medicine*, 2, 209–217. doi: https://doi.org/10.2147/IJGM.S7545.
- [35] Bodaghabadi, M., Riaz, H., Aran, S., Bitaraf, M. A., Alikhani, M., Alahverdi, M., et al. (2014) Repeated transsphenoidal surgery or gamma knife radiosurgery in recurrent Cushing disease after transsphenoidal surgery. *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery*, 75(2), 91–97. doi: 10.1055/s-0033-1345688.
- [36] Schteingart, D. E. (2009) Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 14(4), 661–671. doi: 10.1517/14728210903413522.
- [37] Sharma, S. T. (2017) An individualized approach to the evaluation of Cushing syndrome. *Endocrine practice*, 23(6), 726–737. doi: 10.4158/EP161721.RA.
- [38] Batista, D. L., Zhang, X., Gejman, R., Ansell, P. J., Zhou, Y., Johnson, S. A., et al. (2006) The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropic secretion in human corticotroph pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(11), 4482–4488. doi: 10.1210/jc.2006-1245.
- [39] Wojcik, M., Kalicka-Kasperczyk, A., Luszczawska-Kutrzeba, T., Balwiercz, W., & Starzyk, J. B. (2015) The first description of metyrapone use in severe Cushing Syndrome due to ectopic ACTH secretion in an infant with immature sacrococcygeal teratoma. *Case Report. Neuro endocrinology letters*, 36(7), 653–655.
- [40] Theodoropoulou, M., & Stalla, G. K. (2013) Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Frontiers in neuroendocrinology*, 34(3), 228–252. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.07.005.
- [41] Biller, B. M., Grossman, A. B., Stewart, P. M., Melmed, S., Bertagna, X., Bertherat, J., Bertherat, J., et al. (2008) Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(7), 2454–2462. doi: 10.1210/jc.2007-2734.
- [42] Trementino, L., Cardinaletti, M., Concettoni, C., Marcelli, G., Boscaro, M., & Arnaldi, G. (2015) Up-to 5-year efficacy of pasireotide in a patient with Cushing's disease and pre-existing diabetes: literature review and clinical practice considerations. *Pituitary*, 18(3), 359–365. doi: 10.1007/s11102-014-0582-9.
- [43] Van Der Hoek, J., Lamberts, S. W., & Hofland, L. (2007) Preclinical and clinical experiences with the role of somatostatin receptors in the treatment of pituitary adenomas. *European journal of endocrinology*, 156(1), 45–51. doi: 10.1530/eje.1.02350.

Сведения об авторах:

Каджарян В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Соловьяк А. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Каджарян В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Солов'як О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Kadzharian V. G., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases-1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Soloviyuk O. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases-1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 15.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 19.10.2017