

Медикаментозная терапия болезни Иценко—Кушинга. Современное состояние проблемы

Акад. РАН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО¹, проф. В. ПОПОВИЧ², проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ¹, д.м.н. Ж.Е. БЕЛАЯ^{1*}

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; ²Клиника Эндокринологии Клинического Центра Белградского университета, Белград, Сербия

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — тяжелое прогрессирующее нейроэндокринное заболевание с гетерогенной клинической картиной, высоким риском осложнений и смерти. К основным задачам терапии БИК относятся удаление новообразования гипофиза, либо уменьшение объема опухоли и/или стабилизация ее роста, нормализация уровня и ритма секреции кортизола, достижение обратного развития клинических проявлений при сохранении гормональной функции гипофиза с минимальным риском рецидива. В настоящее время существует потребность как в более совершенных методах ранней диагностики БИК, так и в развитии лекарственной терапии данного заболевания. Для лечения БИК в рутинной практике применяются препараты следующих групп: блокаторы рецепторов к глюкокортикоидам, блокаторы стероидогенеза, агонисты дофаминовых рецепторов и мультилигандные аналоги соматостатина. Для большинства лекарственных средств, используемых в лечении БИК, доказательная база представлена ретроспективными исследованиями с описанием серии случаев, что существенно ограничивает полноценную интерпретацию данных об эффективности и безопасности применения различных средств при данном заболевании. Мультилигандный аналог соматостатина — пасиреотид — единственный препарат, зарегистрированный для лечения взрослых пациентов с БИК, у которых хирургическое лечение неэффективно или невозможно. Основная оценка эффективности и безопасности препарата основывается на данных проспективного рандомизированного двойного слепого клинического исследования, в котором изучались две дозы пасиреотида. К 6-му месяцу терапии пасиреотидом медиана снижения суточного уровня кортизола в моче у пациентов БИК составляла 47,9%. Профиль безопасности пасиреотида оказался схожим с профилем безопасности других аналогов соматостатина, за исключением более высокой частоты развития гипергликемии. Как и при применении других аналогов соматостатина, наиболее часто отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Снижая уровень АКТГ, пасиреотид обеспечивает стойкое снижение уровня кортизола, что приводит к уменьшению основных проявлений гиперкортицизма, клинико-гормональной ремиссии и улучшению качества жизни пациентов с БИК.

Ключевые слова: болезнь Иценко—Кушинга, мультилигандный аналог соматостатина, аденома гипофиза, гиперкортицизм, пасиреотид, каберголин.

Medicamental treatment of Itsenko—Cushing's disease. The current state-of-the art

G.A. MELNICHENKO¹, V. POPOVICH², L.YA. ROZHINSKAYA¹, ZH.E. BELAYA^{1*}

¹Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow; ²Clinic of Endocrinology of the Clinical Centre, Belgrade University, Belgrade, Serbia

Itsenko—Cushing's disease (ICD) is a severe progressive neuroendocrine pathology characterized by the heterogeneous clinical picture and the high risk of complications. The main goals of ICD therapy include the total removal or the pituitary neoplasm or the reduction of its volume and/or stabilization of its growth, normalization of the cortisol level and secretion rhythm, the achievement of reverse development of clinical manifestations, and the retention of the pituitary hormonal function with a minimal risk of relapses. At present, both the improved methods for diagnostics of ICD and the development of its pharmacotherapy are needed. In the routine clinical practice, ICD is usually treated with the medicines of the following groups: blockers of glucocorticoid receptors and steroidogenesis, dopamine receptor antagonists, and multi-ligand somatostatin analogs. The evidence-based substantiation for the use of the above preparations was provided by the retrospective studies with the description of a series of cases which substantially restricts the reliable interpretation of the data on the effectiveness and safety of various medicines applied to manage the patients presenting with Itsenko—Cushing's disease. The multi-ligand somatostatin analog pasireotide is the sole preparation approved for the treatment of adult patients suffering ICD whose surgical treatment is either ineffective or impossible. The evaluation of the effectiveness and safety of pasireotide therapy is based on the results of the prospective randomized double-blind classical study in which two doses of pasireotide were used. By month 6 after the onset of the treatment with pasireotide, the median of the daily decrease of the urinary cortisol level in the patients with ICD was 47.9%. The safety profile of this medication proved to be similar with that of other somatostatin analogs, with the exception of the higher frequency of hyperglycemia. Pasireotide, like other somatostatin analogs, most frequently caused such adverse reactions as gastrointestinal disorders. At the same time, it ensured the stable reduction of the cortisol level by suppressing the ACTH production, and thereby decreased the main manifestations of hypercortisolism, induced clinical and hormonal remission, and improved the quality of life of the patients suffering Itsenko-Cushing's disease.

Key words: Itsenko—Cushing's disease, multi-ligand somatostatin analog, pituitary adenoma, hypercortisolism, pasireotide, cabergolin.

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — тяжелое обусловленное хронической гиперпродукцией адренкортикотропного гормона (АКТГ) опухолью ги-

пофиза. Увеличение секреции АКТГ приводит к повышенной выработке кортизола корой надпочечников с развитием эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) [1]. БИК является наиболее частой причиной (80—85%) эндогенного гиперкортицизма [1]. Распространенность БИК («болезни Кушинга» в англоязычной литературе) составляет 39 больных на каждый млн населения, при заболеваемости 1,2—2,4 новых случаев в год [2].

Клиническая картина БИК обусловлена влиянием избытка глюкокортикоидов на большинство органов и систем организма. Симптомы ЭГ достаточно неспецифичны и разнообразны [3, 4]. При обследовании пациентов с БИК наиболее часто выявлялись следующие клинические симптомы и синдромы: избыточная масса тела (94%), артериальная гипертония (60—94%), системный остеопороз (30—80%), нарушение половой функции (85%), трофические изменения кожных покровов (стрии, сухость, акне и гнойничковые поражения) и гипертрихоз (30—77%), миопатия (75%), нарушение углеводного обмена/сахарный диабет (СД) (30—70%), инфекционные осложнения (20—70%), нефролитиаз/мочекаменная болезнь (30%) [1, 5].

Разнообразии клинических проявлений БИК затрудняет своевременную диагностику заболевания. По данным Европейского Регистра пациентов с синдромом Кушинга (ERCUSYN), медиана задержки постановки диагноза составляет 2 года [6], а по данным Российского регистра опухолей гипофиза — 3,4 года [7]. Неблагоприятный прогноз при БИК обусловлен вовлечением в патологический процесс важнейших систем и органов, с развитием сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и инфекционных осложнений [1—10]. Согласно данным R. Feelders и соавт. [2], даже на фоне ремиссии заболевания качество жизни пациентов остается в значительной степени сниженным. Прогрессирование заболевания приводит к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни.

Риск смерти при БИК в 2 раза превышает таковой в общей популяции [11]. При естественном течении заболевания (в отсутствии терапии) 5-летняя выживаемость составляет 50%. По данным O. Dekkers и соавт. [12, 13], повышение смертности пациентов с БИК связано с длительностью периода избыточной продукции кортизола.

Общие принципы лечения болезни Иценко—Кушинга

Основные задачи терапии БИК: обратное развитие клинических проявлений заболевания, нормализация уровня и ритма секреции кортизола, удаление новообразования гипофиза, либо уменьшение объема опухоли и/или стабилизация ее роста, сохранение гормональной функции гипофиза при минимальном риске рецидива [1, 8, 14].

Трансназальная аденомэктомия и лучевая терапия

Согласно существующим рекомендациям, в большинстве случаев пациентам с впервые установленным диагнозом БИК должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение — трансназальная аденомэктомия в высокоспециализированном центре [1—15]. В зависимости от ряда факторов нейрохирургическое лечение позволяет достичь ремиссии болезни в 65—90% случаев при микроаденомах гипофиза и в 50—70% — при макроаденомах [16, 17]. Вместе с тем в 25% случаев отмечаются рецидивы заболевания, в том числе через 10 лет после оперативного вмешательства [18].

В качестве второй линии терапии в настоящее время применяют повторное оперативное вмешательство на гипофизе, лучевую терапию, медикаментозное лечение и двустороннюю адреналэктомию [1, 2, 14]. Повторная нейрохирургическая операция приводит к долгосрочной ремиссии приблизительно в 50% случаев [12]. Лучевая терапия позволяет добиться ремиссии в 50—85% случаев, но период ожидания может составлять 1—5 лет. Риск развития гипопитуитаризма через 5 лет после проведенного лечения колеблется от 30 до 40%, продолжая увеличиваться с течением времени [1, 18].

Двусторонняя адреналэктомия

Благодаря широкому внедрению в клиническую практику патогенетических методов лечения БИК, показания для двусторонней адреналэктомии резко сократились. Следует отметить, что данный вид хирургического вмешательства проводится в критических ситуациях для спасения жизни пациента. Двусторонняя адреналэктомия чаще позиционируется в качестве терапии третьей линии [2, 8, 19, 20]. Риск развития синдрома Нельсона после данного вида лечения достигает 38% [18, 21].

Медикаментозное лечение болезни Иценко—Кушинга

В настоящее время существует потребность как в более совершенных диагностических методах, позволяющих ставить диагноз на более ранних стадиях заболевания [4], так и в более эффективных методах лечения БИК, в частности, в лекарственной терапии [1].

При наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, невозможности оперативного лечения, в период ожидания эффекта от лучевой терапии, а также при выявлении опухоли с неблагоприятной для нейрохирургического лечения локализацией пациентам с БИК показана медикаментозная терапия [8, 12, 22]. Для медикаментозного контроля ЭГ используются лекарственные средства с различным механизмом действия: препараты, блокирующие биосинтез стероидов в надпочечниках, препараты, снижающие секрецию АКТГ, и препараты, блокирующие

КИ по медикаментозной терапии БИК и синдрома Кушинга (СК)

Препарат	Общее число пациентов (n)	Частота ответа* при БИК (количество исследований)	Частота ответа** при СК (количество исследований)	Дизайн КИ	Уровень доказательности
Пасиреотид	218	17–29% (3)	—	Рандомизированное КИ (n=1) Проспективное когортное КИ (n=2)	Средний
Каберголин	80	25–50% (4)	—	Проспективное когортное КИ (n=3) Ретроспективное, описание серии случаев (n=1)	Низкий
Кетоконазол	143***	45% (1)	53–88% (3)	Ретроспективное, описание серии случаев	Низкий
Метипрапон	76***	75% (1)	57% (1)	Ретроспективное, описание серии случаев	Низкий
Митотан	90***	72%	39–70% (1)	Ретроспективное, описание серии случаев	Низкий
Мифепристон	46***	—	38–60% (1)	Проспективное когортное КИ	Низкий

Примечание. КИ — клиническое исследование, БИК — болезнь Иценко—Кушинга, СК — синдром Кушинга; * — нормализация уровня свободного кортизола мочи (СКМ), кортизола слюны или кортизола сыворотки; ** — нормализация уровня СКМ, кортизола слюны или кортизола сыворотки; для мифепристона частота ответа определялась как $\geq 25\%$ снижения концентрации глюкозы или уменьшение диастолического артериального давления ≥ 5 мм рт.ст.; *** — включая пациентов как с БИК, так и с СК.

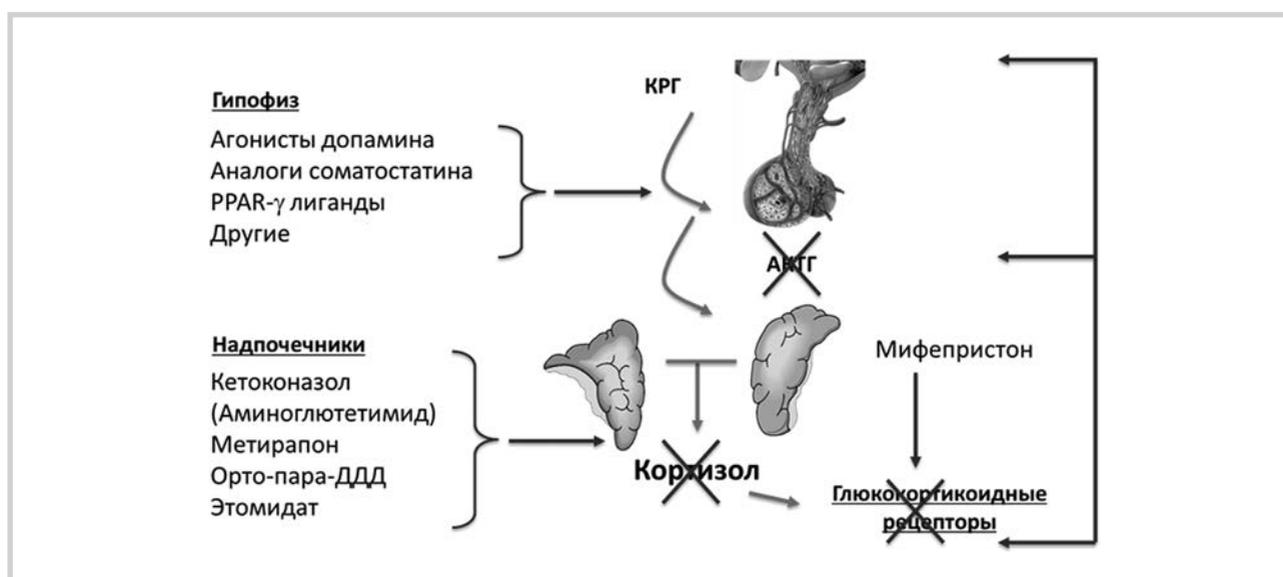


Рис. 1. Потенциальные мишени медикаментозной терапии БИК [17, 23].

действие кортизола на уровне рецепторов [1, 8, 10, 14] (рис. 1).

Как отмечено рабочей группой по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций (GRADE), клинические исследования (КИ) при БИК с надлежащим уровнем доказательности весьма малочисленны (см. таблицу) [8].

Препараты, применяемые для лечения БИК, наиболее часто классифицируют по механизму действия (см. рис. 1).

Среди блокаторов рецепторов к глюкокортикоидам, в настоящее время, доступен один препарат —

мифепристон. Изначально этот препарат назначался как антигестагенное средство и применялся в целях поздней контрацепции. Мифепристон конкурентно блокирует рецепторы к прогестерону и глюкокортикоидные рецепторы 2-го типа. В ходе проспективного когортного КИ мифепристон показал эффективность в отношении контроля сахарного диабета у 15 (60%) из 25 пациентов и контроля гипертонии у 8 (38%) из 21 пациента с ЭГ [23, 24]. В 2012 г. мифепристон был одобрен FDA для лечения ЭГ, осложненного сахарным диабетом, у взрослых пациентов при неэффективности и/или невозможности хирургического лечения [8]. В РФ офици-

альное показание применения данного препарата при БИК не зарегистрировано. Следует отметить, что при назначении мифепристона удается контролировать только симптомы заболевания; уровень кортизола и АКТГ в сыворотке и других биологических жидкостях может нарастать, а развитие надпочечниковой недостаточности практически невозможно прогнозировать.

Блокаторы стероидогенеза (метирапон, митотан, кетоконазол) — наиболее многочисленная группа препаратов, используемых для контроля симптомов ЭГ. Эти препараты блокируют различные ферменты биосинтеза кортизола в надпочечниках. Частота клинического ответа при назначении блокаторов стероидогенеза, по данным различных исследований, может достигать 75%, но все существующие работы обладают крайне низкой доказательной базой. Основная масса опубликованных данных отражает результаты ретроспективных одноцентровых исследований с описанием серии случаев, что существенно ограничивает возможность полноценной интерпретации результатов [8]. В РФ наиболее широко применялся кетоконазол. Данные о его эффективности при БИК получены в ретроспективных наблюдениях с малым количеством больных (менее 100 пациентов) [8, 25]. По данным одного из таких исследований, при медиане наблюдения 23 мес ответ при лечении кетоконазолом наблюдался у 17 (45%) из 38 пациентов [25]. При применении кетоконазола наиболее часто выявлялись такие нежелательные явления (НЯ), как нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатотоксичность, мужской гипогонадизм, гинекомастия [24, 25]. Другой препарат данной подгруппы — метирапон, действие которого обусловлено ингибированием 11 β -гидроксилазы, также имеет скудную доказательную базу в отношении лечения БИК [8]. По мнению ряда авторов [8, 27], потенциальной проблемой при лечении БИК метирапоном может стать нарушение регуляторных механизмов, в частности существенное увеличение уровня АКТГ при снижении уровня кортизола, преимущественно в первые 4–6 нед лечения. При применении метирапона возможно развитие НЯ — гипокалиемии, гирсутизма, акне, артериальной гипертензии, отеков и нарушений со стороны ЖКТ [8, 14, 28].

К препаратам, оказывающим непосредственное влияние на аденому гипофиза, т.е. влияющим на первопричину БИК, относятся **агонисты дофаминовых рецепторов и мультилигандные аналоги соматостатина** [29].

Каберголин — агонист дофаминовых рецепторов II типа, экспрессия которых обнаруживается примерно в 80% АКТГ-секретирующих аденом гипофиза [30]. Опубликованы результаты четырех исследований применения каберголина у пациентов с БИК ($n=20$; $n=18$; $n=30$; $n=12$), частота ответа на ле-

чение в которых колебалась от 25 до 50% [8]. При лечении каберголином наиболее часто отмечались следующие НЯ: нарушения со стороны ЖКТ, гипотензия, астения, трикуспидальная регургитация. Для каберголина описан также феномен утраты терапевтического ответа с течением времени [31]. Опубликованы данные о применении каберголина в комбинированной терапии БИК [26, 32, 33]. Тем не менее для убедительных доказательств эффективности и безопасности этого препарата при БИК необходимы КИ с участием большого количества пациентов.

В настоящее время ни один из этих препаратов не зарегистрирован для лечения БИК.

Мультилигандный аналог соматостатина, пасиреотид, пока единственный препарат, с зарегистрированными показаниями при БИК у взрослых пациентов, у которых хирургическое лечение БИК неэффективно или невозможно.

Согласно имеющимся данным, у человека идентифицировано 5 подтипов рецепторов к соматостатину (sstr), различающихся по структуре, свойствам, чувствительности, распределению в органах и тканях [34]. В аденомах гипофиза человека преобладает экспрессия:sstr 5 (90%),sstr 2 (70%) иsstr 1 (60%) [35]. Воздействие преимущественно наsstr 5 угнетает секрецию АКТГ, что позволяет рассматривать этот подтип рецепторов в качестве потенциальной мишени терапевтического воздействия при БИК [35, 36]. Известные аналоги соматостатина (октреотид и ланреотид), применяемые для лечения ряда заболеваний, включая акромегалию и карциноидный синдром, не обнаружили эффективности при БИК [8].

Пасиреотид (SOM-230) — синтетический препарат, чей профиль взаимодействия с рецепторами существенно отличается от профиля других аналогов соматостатина. Пасиреотид обладает наиболее высоким сродством именно кsstr 5 [37, 38]. В первичной культуре клеток кортикотропиномы человека пасиреотид существенно ($p<0,05$) подавлял как пролиферацию клеток опухоли, так и секрецию АКТГ [39]. Эффективность применения пасиреотида у взрослых пациентов с БИК изучали в 15-дневном открытом многоцентровом КИ II фазы, а также в 12-месячном многоцентровом рандомизированном КИ III фазы, с последующим продлением исследования до 24 мес [40–42].

В КИ II фазы при подкожном применении пасиреотида в дозе по 0,6 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней снижение уровня свободного кортизола мочи (СКМ) достигалось у 22 (76%) из 29 пациентов, с нормализацией показателей у 5 (17%). Было отмечено также снижение уровня кортизола и АКТГ в крови [40]. Из 38 пациентов, завершивших участие в основной фазе КИ, 19 были включены в фазу продления. На момент обработки полученных данных

средняя продолжительность лечения пациентов колебалась от 2 мес до 4,8 года. После 6 мес терапии у 56% пациентов СКМ был ниже, чем в начале лечения, при этом у 22% больных СКМ снизился до нормальных значений. Отмечалось также снижение уровней АКТГ и кортизола в крови, массы тела, диастолического давления [41, 42]. Согласно полученным данным, у 34 (87%) пациентов отмечались НЯ (в 69% — незначительные); чаще всего наблюдались НЯ со стороны ЖКТ [40]. Большинство НЯ, возникших в фазу продленного лечения, также были представлены нарушениями со стороны ЖКТ, у 13 пациентов зарегистрированы НЯ, связанные с гипергликемией [42].

Благоприятные результаты основного исследования II фазы послужили основанием для проведения рандомизированного двойного слепого КИ III фазы по оценке безопасности и эффективности различных доз пасиреотида у взрослых пациентов с впервые диагностированной БИК, которым не планировалось оперативное вмешательство, а также у пациентов с рецидивирующим или рецидивирующим течением заболевания (CSOM230B2305) [36]. В настоящее время данное КИ является самым крупным при БИК. Проведение плацебо-контролируемого КИ при БИК было сочтено неэтичным, а использование группы активного сравнения — невозможным, поскольку ни одно из лекарственных средств не было зарегистрировано по данному показанию [36].

Согласно дизайну исследования, пациенты с БИК были рандомизированы в две группы подкожного введения пасиреотида в дозах 0,6 мг 2 раза в сутки (82 пациента) или 0,9 мг 2 раза в сутки (80) соответственно. До 3-го месяца включительно пациенты получали дозы пасиреотида в заслепленном режиме. Пациенты, у которых СКМ к 3-му месяцу лечения нормализовался либо не превышал удвоенной нормы, продолжали получать дозу, назначенную им при рандомизации в двойном слепом режиме, вплоть до 6-го месяца лечения. Остальные пациенты на третьем месяце терапии переводились на прием препарата в открытом режиме, допускалась титрация дозы пасиреотида (до максимальной — 1,2 г 2 раза в сутки). На всем протяжении 12-месячного лечения допускалось и поэтапное снижение дозы (на 0,3 мг 2 раза в сутки), если это требовалось в связи с развитием НЯ. Через 6 мес от начала исследования все пациенты продолжали прием препарата в открытом режиме до 12 мес терапии. Пациенты, включенные в фазу продления, также получали лечение пасиреотидом в открытом режиме [36].

Основным оцениваемым параметром в данном исследовании была нормализация СКМ: к первичной конечной точке относилось снижение СКМ до верхней границы нормы к 6-му месяцу терапии без повышения дозы. Медиана длительности терапии

составила 10,8 мес. Всего 78 (48%) пациентов получали лечение в течение 12 мес, из них 58 больных перешли в фазу продления [36, 43, 44].

Достижение первичной конечной точки отмечалось у 12 из 82 пациентов, получавших пасиреотид в дозе 0,6 мг, и у 21 из 80, получавших пасиреотид в дозе 0,9 мг. Пациенты с частичным или полным контролем ЭГ (71%), достигнутым в первые 2 мес лечения, продолжали терапию пасиреотидом до окончания исследования. В обеих терапевтических группах медиана СКМ ко 2-му месяцу лечения снижалась примерно на 50% и далее оставалась стабильной, что свидетельствовало о сохранении терапевтического эффекта. К 6-му месяцу терапии пасиреотидом медиана снижения СКМ составляла 47,9% для обеих групп пациентов (рис. 2).

К 12-му месяцу терапии показатели СКМ не превышали верхнюю границу нормы у 13% пациентов в группе, получавших пасиреотид в дозе 0,6 мг, и у 25% пациентов в группе, получавших препарат в дозе по 0,9 мг. Нормализация уровня СКМ достигалась чаще у пациентов, исходные показатели у которых не превышали верхнюю границу нормы более чем в 5 раз (по сравнению с пациентами с более высокими исходными значениями СКМ).

Пациенты с низкой вероятностью ответа на терапию пасиреотидом выявлялись в течение первых месяцев лечения; так у лиц с отсутствием адекватного контроля ЭГ к концу 1-го либо 2-го месяца терапии добиться контроля над заболеванием к 6-му и 12-му месяцам лечения также не удавалось [36].

В ответ на лечение пасиреотидом в обеих терапевтических группах снижались средние уровни АКТГ в плазме, уровни кортизола в сыворотке и слюне, а также уменьшались клинические проявления заболевания. К 12-му месяцу терапии у пациентов существенно снижались: масса тела ($p < 0,001$), систолическое и диастолическое артериальное давление ($p = 0,03$), уровень холестерина ЛПНП ($p < 0,001$), что сопровождалось улучшением качества жизни больных.

У 75 (46%) пациентов, по данным МРТ, наблюдалось уменьшение размеров опухоли: в группе получавших пасиреотид по 0,6 мг — в среднем на 9,1%, в группе получавших пасиреотид по 0,9 мг — на 43,8%. Также было отмечено улучшение внешности пациентов (снижение интенсивности гиперемии лица, уменьшение жировых отложений в надключичной области и на спине). Уменьшение клинических проявлений заболевания не ограничивалось когортой пациентов, у которых достигалась нормализация СКМ, что позволяет предполагать возможность долгосрочной перспективы благоприятных клинических последствий снижения показателей СКМ.

Наряду с улучшением основных клинических проявлений БИК наблюдались НЯ. Профиль безо-

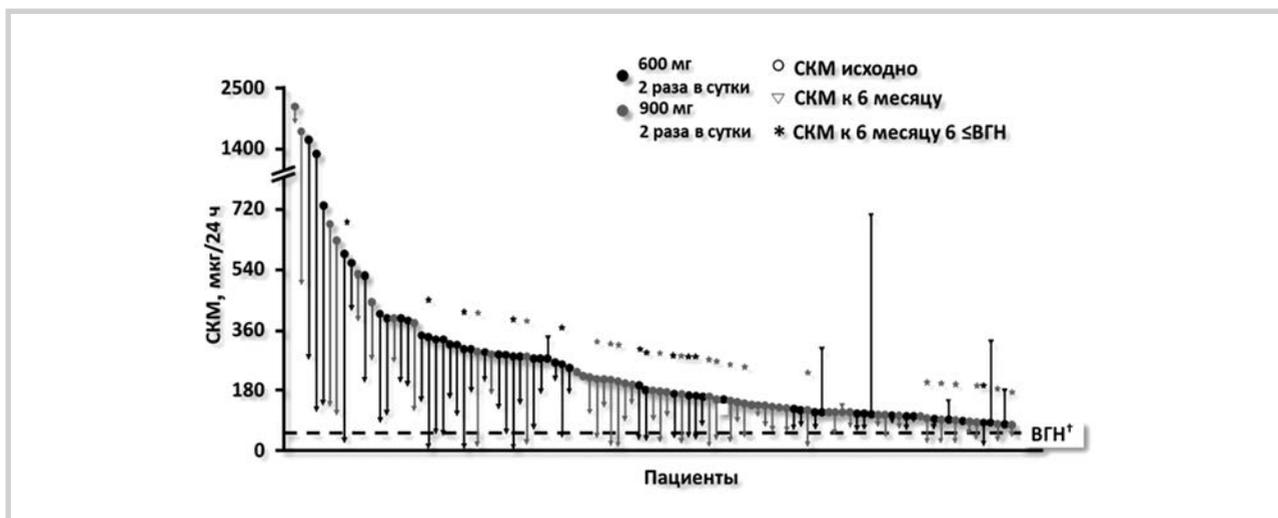


Рис. 2. Абсолютные изменения уровня свободного кортизола в моче (СКМ) от исходных значений к 6-му месяцу терапии.

Примечание. СКМ как исходно, так и к 6-му месяцу был измерен у 103 пациентов; у 50 пациентов снижение СКМ к 6-му месяцу носило выраженный характер (показатель либо нормализовался, либо снизился от исходных значений на $\geq 50\%$). Черный пунктир соответствует верхней границе нормы [145 нмоль/сут (52,5 мкг/сут)].

пасности пасиреотида в данном исследовании оказался схожим с профилем безопасности других аналогов соматостатина, за исключением более высокой частоты развития гипергликемии. Как и при применении других аналогов соматостатина, наиболее часто отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — диарея у 94 (58%) пациентов. У 12% пациентов отмечено, по крайней мере, одно серьезное НЯ, которое могло быть связано с применением препарата. Летальных исходов во время лечения не было. Гипергликемии развились у 118 (73%) из 162 пациентов. У 6% пациентов терапия была прекращена в связи с гипергликемией. Ни у одного нового пациента с отсутствием гипергликемии в течение первых 12 мес терапии подобных НЯ к моменту сбора данных за 24 мес не возникало [44].

Высокий процент развития гипергликемии на фоне лечения пасиреотидом определил необходимость изучения патогенеза этого нарушения и выработки методов коррекции НЯ. У здоровых добровольцев при приеме препарата наблюдалось выраженное снижение секреции инсулина, инкретинового ответа и, в меньшей степени, подавление секреции глюкагона без снижения чувствительности к инсулину [45]. Инсулинорезистентность является патогномичным симптомом гиперкортицизма, поэтому для коррекции гипергликемии на фоне применения пасиреотида может быть рекомендовано применение метформина в сочетании с препаратами инкретинового ряда (ингибиторы DPP4 и агонисты GLP1), а затем введение других средств для коррекции углеводного обмена или увеличении дозы ранее назначенных препаратов [46]. Таким об-

разом, при применении пасиреотида необходимо активно контролировать уровень глюкозы крови и при наличии выявленных нарушений назначать раннюю терапию рекомендованными препаратами [47, 48].

В заключение можно отметить, что терапия пасиреотидом приводит к стойкому контролю заболевания у пациентов с БИК, что говорит в пользу обоснованного применения данного препарата при неэффективности или невозможности проведения трансанальной аденомэктомии [49].

Перспективно изучение комбинированных схем терапии БИК, назначение которых позволит достигать быстрого контроля продукции кортизола, а также применять сниженные дозы препаратов. В одном из исследований ($n=12$) добавление к терапии каберголином кетоконазола позволило достичь нормализации уровня кортизола у $2/3$ пациентов с БИК, тогда как при монотерапии каберголином нормализация достигалась только у 25% пациентов [32]. Восьмидневное КИ у пациентов с БИК ($n=17$) при базовой терапии пасиреотидом и постепенным ступенчатым добавлением кетоконазола и каберголина показало, что наиболее выраженное подавление секреции кортизола достигается при одновременном применении всех трех лекарственных средств; биохимическая ремиссия была достигнута у 90% пациентов [29]. Однако для обоснованности применения комбинированной терапии требуется проведение дополнительных КИ с большим числом пациентов.

Таким образом, медикаментозное лечение пациентов с БИК требует комплексного подхода и

должно быть индивидуально подобрано в зависимости от конкретной клинической ситуации. В настоящее время пасиреотид — единственный зарегистрированный в России препарат для лечения этого тяжелого заболевания. Снижая уровень АКТГ, пасиреотид обеспечивает стойкое снижение уровня кортизола, что приводит к уменьшению основных проявлений гиперкортицизма, клинико-гормональной ремиссии и улучшению качества жизни пациентов с БИК.

При поддержке ООО «Новартис Фарма». Публикация подготовлена при участии «ТРМ Онкологджи».

Г.А. Мельниченко участвовала в проведении клинических исследований, организованных компаниями «Новартис», «Эли Лилли», в качестве одного из исследователей; получала гонорары за выступления от компаний «Новартис», «Пфайзер», «Такеда», «Берлин-Хеми/Менарини».

В. Попович является консультантом компании «Новартис».

Л.Я. Рожинская участвовала в проведении клинических исследований, организованных компаниями «Новартис», «Сервье», «Амджен», «Ипсен», МСД, «Тева», в качестве одного из исследователей; получала гонорары за выступления от компаний «Новартис», «Сервье», «Амджен», «Ипсен», МСД, «Тева», «Такеда», «Эли Лилли».

Ж.Е. Белая участвовала в проведении клинических исследований, организованных компаниями МСД, «ГлаксоСмитКляйн», «Сервье», «Новартис», «Амджен», в качестве одного из исследователей; получала гонорары за выступления от компаний «Тева», «Рош», «Такеда», «Новартис», «Амджен», МСД, «Эли Лилли».

Авторы заявляют об отсутствии других конфликтов интересов в данной работе.

ID 322323/ONCO/A4/12.14/0

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. / Под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Практическое руководство для врачей. — М.; 2012. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Marova EI, Arapova SD, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Cushing's disease: clinical features, diagnosis, treatment. Ed by Dedov I.I., Melnichenko G.A. A practical guide for physicians. - Moscow; 2012.]
2. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(3):311-326. doi: 10.1530/eje-11-1095.
3. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. // Проблемы эндокринологии. — 2012. — Т. 58. — №4. — С. 35-41. [Belaia ZE, Rozhinskaya LI, Mel'nichenko GA, Dedov II. Current views of the screening and diagnostics of endogenous hypercorticism. *Problemy Endokriologii*. 2012;58(4):35-41.] doi: 10.14341/probl201258435-41.
4. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., и др. Автоматизированный электрохемилуминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // Ожирение и метаболизм. — 2011. — №2. — С. 56-63. [Belaya ZE, Il'in AV, Mel'nichenko GA, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Dzeranova LK, et al. Avtomatizirovannyy elektrokhemilyuminescentnyy metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki endogennoy giperkortitsizma sredi patsientov s ozhireniem. // *Ozhirenie i metabolism*. 2011;(2):56-63.] doi: 10.14341/2071-8713-4954.
5. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. // Ожирение и Метаболизм. — 2013. — №1. — С. 26-31. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Dzeranova LK, Marova EI, Arapova SD, et al. Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening. *Obesity and metabolism*. 2013;(1):26-31.] doi: 10.14341/2071-8713-5068.
6. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(3):383-392. doi: 10.1530/eje-11-0272.
7. Rozhinskaya L, Pigarova EA, Belaya ZE, Dzeranova LK, Molitvoslovova NN, Melnichenko GA, et al. Russian Registry of Patients with Tumors of the Hypothalamic-Pituitary Region (OGGO): October 2013 Update for Cushing's Disease. Cushing's and Non Functional Tumors. p. SAT-0643-SAT-0643. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2014.NP.4.SAT-0643>
8. Gadelha MR, Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. *Clinical Endocrinology*. 2014;80(1):1-12. doi: 10.1111/cen.12345.
9. McKeage K. Pasireotide: A Review of Its Use in Cushing's Disease. *Drugs*. 2013;73(6):563-574. doi: 10.1007/s40265-013-0052-0.
10. Morgan FH, Laufgraben M. Medical management of Cushing's syndrome. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2013;8(2):183-193. doi: 10.1586/eem.13.3.
11. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(3):632-642. doi: 10.1210/jc.2010-1942.
12. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JHC, et al. Mortality in Patients Treated for Cushing's Disease Is Increased, Compared with Patients Treated for Nonfunctioning Pituitary Macroadenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(3):976-981. doi: 10.1210/jc.2006-2112.
13. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JOL, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandembroucke JP, et al. Multisystem Morbidity and Mortality in Cushing's Syndrome: A Cohort Study. *The Jour-*

- nal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(6):2277-2284. doi: 10.1210/jc.2012-3582.
14. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(7):2454-2462. doi: 10.1210/jc.2007-2734.
 15. Нейроэндокринология: клинические очерки. / Под редакцией профессора, лауреата Государственной премии СССР Маровой Е.И. — Ярославль: «ДИА-пресс»; 1999. [*Neuroendocrinology: clinical essays. / Ed by Marova E.I. Yaroslavl: «DIA-press»; 1999.*]
 16. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late Recurrences of Cushing's Disease after Initial Successful Transsphenoidal Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(2):358-362. doi: 10.1210/jc.2007-2013.
 17. Petersenn S. Medical management of Cushing's disease. In: Swearingen B, Biller BMK, editors. *Endocrine updates vol. 31: Cushing's disease*. New York: Springer; 2011. pp. 167–182.
 18. Tritos NA, Biller BMK, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(5):279-289. doi: 10.1038/nrendo.2011.12.
 19. Chow JT, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML, Young WF. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. *Clinical Endocrinology*. 2008;68(4):513-519. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03082.x
 20. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, et al. Outcome of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(10):3939-3948. doi: 10.1210/jc.2013-1470.
 21. Assié G, Baharel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugué M-A, et al. Corticotroph Tumor Progression after Adrenalectomy in Cushing's Disease: A Reappraisal of Nelson's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):172-179. doi: 10.1210/jc.2006-1328.
 22. Adler GK. Cushing's syndrome. Medscape [Internet]. [access on 2013 Feb 04]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/117365-overview#a0199>
 23. Fleseriu M, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future? *Pituitary*. 2012;15(3):330-341. doi: 10.1007/s11102-012-0397-5.
 24. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C, et al. Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(6):2039-2049. doi: 10.1210/jc.2011-3350.
 25. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*. 2007;158(1):91-99. doi: 10.1530/eje-07-0514.
 26. Feelders RA, Hofland LJ. Medical Treatment of Cushing's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):425-438. doi: 10.1210/jc.2012-3126.
 27. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*. 1991;35(2):169-178. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03517.x.
 28. Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. *Discov Med*. 2012;13(69):171-179. PMID: 22369976.
 29. Pedroncelli AM. Medical Treatment of Cushing's Disease: Somatostatin Analogues and Pasireotide. *Neuroendocrinology*. 2010;92(1):120-124. doi: 10.1159/000314352.
 30. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Kros JM, Del Basso De Caro ML, Arvigo M, et al. Dopamine Receptor Expression and Function in Corticotroph Pituitary Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(5):2452-2462. doi: 10.1210/jc.2003-030837.
 31. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*. 2010;163(5):709-716. doi: 10.1530/eje-10-0382.
 32. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, Arruda MJ, Arahata CM, Moura e Silva L, et al. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease. *Pituitary*. 2009;13(2):123-129. doi: 10.1007/s11102-009-0209-8.
 33. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, et al. Pasireotide Alone or with Cabergoline and Ketoconazole in Cushing's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(19):1846-1848. doi: 10.1056/NEJMc1000094.
 34. van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, Spruij-Mooij D, Feelders RA, Schmidt HA, et al. Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2005;289(2):E278-E287. doi: 10.1152/ajpendo.00004.2005.
 35. Chevalier N, Poullot. New options in the treatment of Cushing's disease: a focus on pasireotide. *Research and Reports in Endocrine Disorders*. 2013;31. doi: 10.2147/rred.s30972
 36. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(10):914-924. doi: 10.1056/NEJMoa1105743.
 37. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, et al. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *European Journal of Endocrinology*. 2005;152(4):645-654. doi: 10.1530/eje.1.01876.
 38. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *European Journal of Endocrinology*. 2002;146(5):707-716. doi: 10.1530/eje.0.1460707.
 39. Batista DL, Zhang X, Gejman R, Ansell PJ, Zhou Y, Johnson SA, et al. The Effects of SOM230 on Cell Proliferation and Adrenocorticotropin Secretion in Human Corticotroph Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4482-4488. doi: 10.1210/jc.2006-1245.
 40. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, et al. Treatment of Pituitary-Dependent Cushing's Disease with the Multireceptor Ligand Somatostatin Analog Pasireotide (SOM230): A Multicenter, Phase II Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):115-122. doi: 10.1210/jc.2008-1008.
 41. Boscaro M, Zhang Y, Sen K, et al. Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide (SOM230): results from a Phase II extension study. *European Congress of Endocrinology, Prague, 24–28 Apr 2010*. Available at: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0022/ea0022P640.htm>.
 42. Boscaro M, Bertherat J, Findling J, Fleseriu M, Atkinson AB, Petersenn S, et al. Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: results from a 2-year, Phase II study. *Pituitary*. 2013;17(4):320-326. doi: 10.1007/s11102-013-0503-3.
 43. Bertherat J, Schopohl J, Ludlam WH, Maldonado M, Trovato A, Hughes G, et al. Long-Term Pasireotide Use Leads to Significant and Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Cushing Disease: 24-Month Results from a Randomized Phase III Study. *Novel Medical Treatments for Pituitary Tumors (Clinical)*.

- p. SUN-734-SUN-734. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2012.NP.9.SUN-734>.
44. Bertherat J, Ludlam W, Pivonello R, et al. Long-term use of pasireotide in Cushing's disease: 24-month safety results from a randomized Phase III study. *Endocrine Abstracts* (2012) 29 P1405. Available from: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0029/ea0029p1405.htm>.
 45. Henry RR, Mudaliar S, Wetli-Hermosillo K, et al. Mechanism and management of hyperglycemia associated with pasireotide: results from studies in healthy volunteers. *Endocrine Abstracts* (2011) 26 P260. Available from: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0026/ea0026p260.htm>.
 46. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Reséndiz K, Darstein C, Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): Healthy volunteer study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;103(3):458-465. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.011.
 47. Reznik Y, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Chanson P, Cortet-Rudelli C, et al. Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: Experts' proposals on the use of pasireotide. *Diabetes and Metabolism*. 2013;39(1):34-41. doi: 10.1016/j.diabet.2012.10.005.
 48. Colao A, De Block C, Gaztambide MS, Kumar S, Seufert J, Casanueva FF. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. *Pituitary*. 2013;17(2):180-186. doi: 10.1007/s11102-013-0483-3.
 49. Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. *Clinical Endocrinology*. 2014;81(3):408-417. doi: 10.1111/cen.12431.