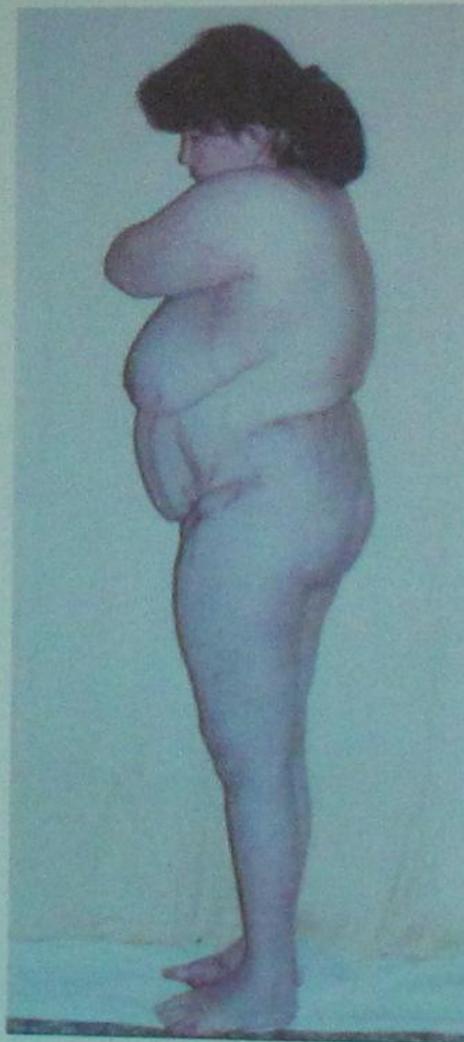


Клиническая картина и симптомы

- Избыточная масса тела с диспластическим ожирением (94%)
- Изменения кожи (стрии, сухость, акне) и гирсутизм - 77%
- Проксимальная миопатия - 75%
- Нарушение половой функции (нарушения менструального цикла у женщин и снижение либидо и потенции у мужчин) - 85%
- Системный остеопороз - 93%
- Артериальная гипертония - 93%
- Стероидная кардиопатия - 73%
- Нарушения углеводного обмена (70%) сахарный диабет (20%)
- Нефролитиаз/мочекаменная болезнь - 65%
- Вторичный иммунодефицит - 70%
- Энцефалопатия - 75%



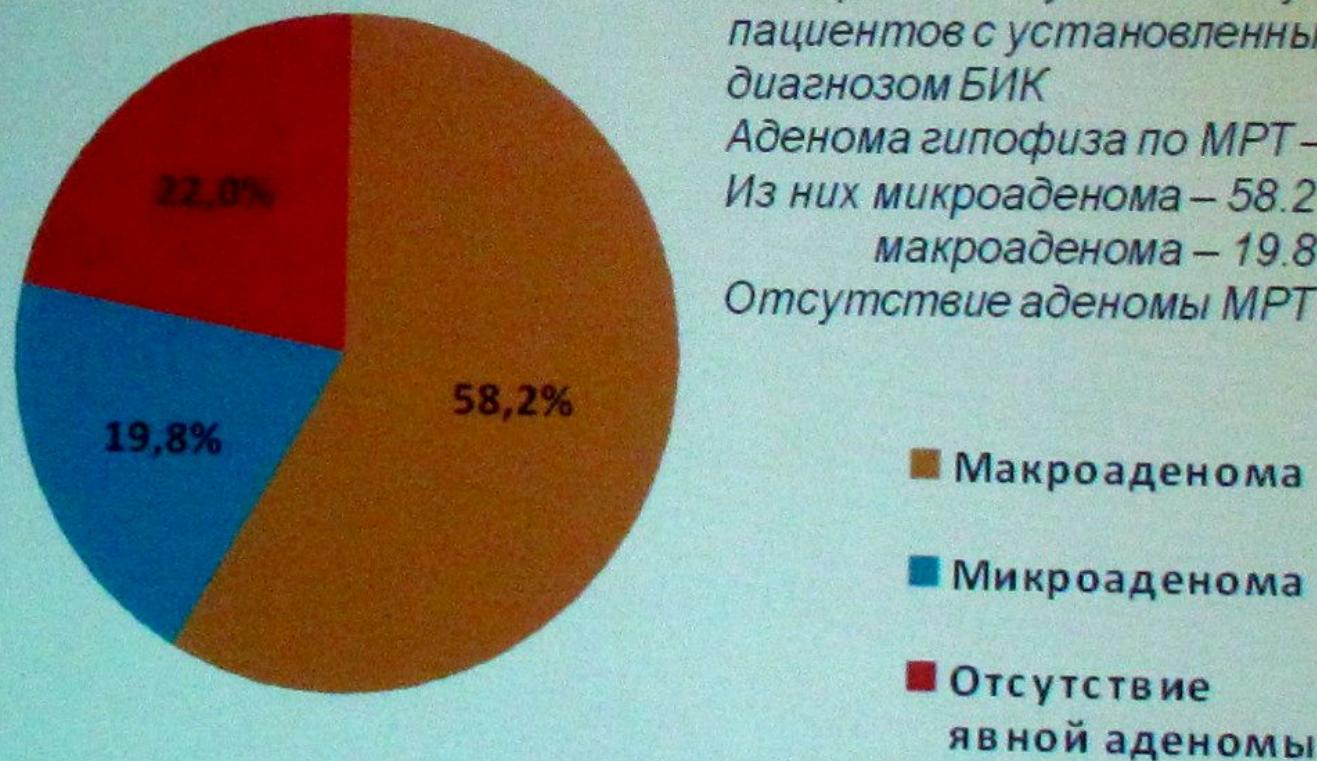
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА БИКОДИНА из сложных проблем клинической эндокринологии

- Часто диагноз ставится с большим опозданием – (через несколько лет);
- У 67 % к моменту его постановки имеются осложнения;
- Смертность среди непечреных больных превышает таковую в общей популяции в 4 – 5 раз (кардиоваскулярные осложнения, нарушения в системе гемостаза, ТЭЛА, хр. инфекции)
- В ремиссии заболевания смертность существенно не отличается от здоровой популяции

Марова Е.И. кн. Болезнь Иценко-Кушинга. Под ред. Дедова И.И. – М., 2011, стр. 150 – 153.
Cliton RN, Neuroendocrinology, 2010, 92 (suppl1), p. 71 – 76.

Первая линия лечения БИК – транссфеноидальная аденоомэктомия

Селективный
забор крови из
нижних каменис-
тых синусов –
градиент по
АКТГ ≥ 2.3



По данным ЭНЦ – Воронцов А.В., в кн.
Болезнь Иценко-Кушинга. Под ред.

Дедова И.И. – М., 2011, стр. 106 – 122

Показания к аденоэктомии

- Четко локализованная опухоль гипофиза по данным МРТ или отсутствие опухоли, но доказанном центральном генезе гиперкортицизма на основании селективного забора крови из нижних каменистых синусов

Оценка результатов аденоэктомии

- **Через 5 - 10 дней после операции**
(предварительная оценка эффективности операции по результатам кортизола и АКТГ)
- **Через 3 - 4 месяца после операции для определения начала ремиссии**
- **Через 6 месяцев для определения полной ремиссии заболевания**
- **Затем обследование проводят ежегодно в течение не менее 7 лет (для выявления раннего рецидива)**

Прогностические факторы развития ремиссии

- Низкий уровень кортизола и АКТГ в раннем послеоперационном периоде (5 – 10 дней) – кортизол менее 50 нмоль/л, АКТГ менее 10 пг/мл, временная заместительная терапия - прогностический фактор длительной ремиссии
- Микроаденома гипофиза
- Интраоперационная визуализация аденомы хирургом
- Восстановление нормального ответа кортизола при проведении малой пробы с дексаметазоном через 6 – 12 месяцев после операции
- Результаты ИГХ исследования с определением иммуноэкспрессии маркеров показателей пролиферации (Ki - 67) и ангиогенеза (CD 31)

Малая проба с дексаметазоном (1 мг в 24 часа) у пациентов с БИК до и через 1 год после аденоэктомии



**МПД в норме считается положительной при снижении кортизола
до 50 нмоль/л или менее**

Вторая линия лечения БИК

При сохранении проявлений заболевания после оперативного вмешательства или при рецидиве

Повторное
радикальное
оперативное
вмешательство
(через 4 – 6
недель после 1-ой
операции) при
наличии аденомы
по МРТ или при
рецидиве опухоли

Лучевая терапия
– радиохирургия

Лекарственная
терапия

Двусторонняя
адреналэктомия
по тяжести
состояния

Эффективность
менее 65 %

Риск развития с-ма
Нельсона –
контроль МРТ

Радиохирургия

- В настоящее время в мире используются 3 основных радиохирургических метода:
 1. Облучение узкими пучками тяжелых заряженных частиц (протонов)
 2. Облучение узко-коллимированными фотонными пучками на аппарате типа Гамма-нож
 3. Использование высокоэнергетического рентгеновского излучения на линейном ускорителе типа «Novalis»

Радиохирургия и ее результаты при БИК

■ Результаты протонного облучения при БИК по данным ЭНЦ

1. Доза 50 - 70 Грей, за один сеанс;
2. Время наступления ремиссии от 1 года до 2 и более лет и зависит от тяжести заболевания
3. Эффективность без визуализации аденомы гипофиза – 81%, при наличии аденомы - 69%;
4. Основные побочные действия - развитие гипопитуитаризма;

Радиохирургия является эффективным и адекватным методом лечения БИК при отсутствии ремиссии заболевания после аденомэктомии или при развитии рецидива.

Марова Е.И. Манченко О.В.

Пробл. Эндокринологии - 2008, №3, стр 21-27.

У каких пациентов следует рассматривать возможность лекарственной терапии?

- В случае неэффективности оперативного вмешательства;
- В ожидании эффекта от лучевой терапии;
- Рецидивирующая форма БИК;
- Циклическое течение БИК;
- В качестве временной меры снижения уровня кортизола в процессе подготовки к хирургическому вмешательства, между началом лучевой терапии и достижения ее эффекта;

В настоящее время лекарственная терапия используется только как дополнение к основным методам лечения БИК при отсутствии ремиссии заболевания или рецидиве

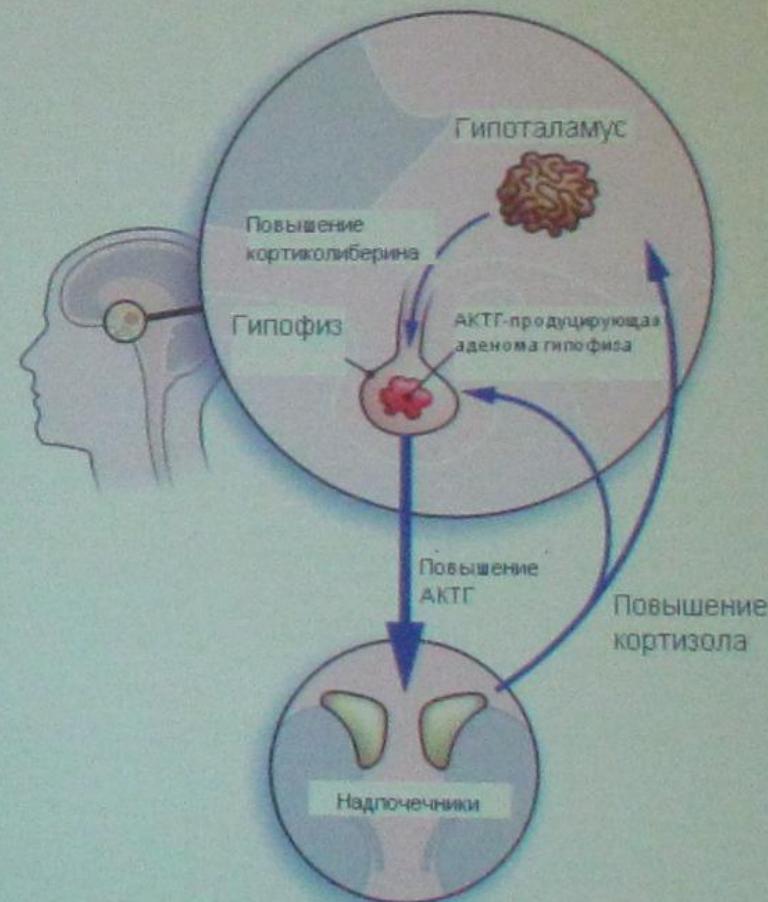
Потенциальные мишени лекарственной терапии при БИК

лекарственная терапия

Препараты центрального действия
– временно снижающие АКТГ путем воздействия на гипоталамические факторы

Препараты, действующие на надпочечники путем ингибирования стероидогенеза

Прочие мишени, например, глюкокортикоидные рецепторы



Препараты направленные на снижение функции надпочечников (блокаторы стероидогенеза)

- **Производные аминоглютетимида:** блокируют стероидогенез на ранних стадиях образования кортикостероидов;
1. **Мамомит** (Хорватия)- Средняя суточная доза-750мг, макс. суточная доза-2000мг;
2. **Ориметен** (Швеция)- Средняя суточная доза -750 мг, макс.суточная доза -2000 мг;
- **Производные кетоконазола:** снижает кортизол через угнетение 11b и 17b гидроксилазы;
1. **Низорал** (Бельгия-Швеция)- Средняя суточная доза-400мг, макс. .суточная доза-1200-1600мг;
- **Этамидат:** этиловый эфир, подавляет активность 11b-гидроксилазы;
- **Производные о,pDDD:** обладают деструктивным влиянием на опухолевые клетки коры надпочечников;
1. **Лизодрен** (США)-средняя суточная доза-2000мг, макс. сут. доза до 10г.
2. **Митотан** (Франция) средняя суточная доза 500мг , макс.сум.доза до 12г
3. **Хлодитан** (Украина) средняя суточная доза 500мг , макс.сум.доза до 3-5 мг
- **Метирапон:** подавляет гидроксилирование в положении 11, вмешивается в синтез кортизола и кортикостерона и вызывает секрецию 11-дезоксикортикостеронам (средняя суточная доза 2250 мг)

Препараты направленные на снижение функции надпочечников

(антагонист ГК рецепторов)

- **Мифепристон (RU 486) – (Франция): первый антагонист ГК рецепторов – производный от синтетического прогестина (норэтиндрона)**
- **Первые исследования показали его антипрогестиновую активность, затем отмечена была антиглюкокортикоидная активность**
- **Механизм действия – блокирование действия прогестина на уровне гестогеновых рецепторов и блокирование действия кортизола на уровне ГК рецепторов**
- **К 2010 году описано 50 различных клинических случаев с его использованием при СИК, АКТГ- ЭС, БИК**
- **Длительность лечения от 3 - 5 мес., с хорошим клиническим эффектом (85 %), (начальная доза 200 - 400 мг/с, макс. доза 400 - 800 мг/с)**
- **Побочные действия: гипокалиемия, повышение АД (минералокортикоидная функция не блокируется) и гиперплазия эндометрия (за счет антипрогестинового эффекта) и развитие (в 17 %) надпочечниковой недостаточности**
- **В настоящее время имеется недостаточный опыт его клинического применения, но его использование уже показывает свою эффективность при гиперкортицизме**

Castinetti F., Conte-Devolx B., Brue T., Medical Treatment of Cushing's Syndrome: Glucocorticoid receptor Antagonists and Mifepristone. – 2010.

Возможности применения каберголина при БИК

- В большинстве АКТГ-продуцирующих аденомах (69 % - 75 %) была выявлена экспрессия допаминовых рецепторов 2 типа; 30 пациентов с БИК, начальная доза 1 мг в неделю, увеличение дозы каждые 1 – 2 мес. на 1 мг до стойкой нормализации уровня кортизола в моче. Средняя доза 3 мг в неделю, макс. доза 6 мг. Период наблюдения - от 1 до 3 лет;
- ✓ у 8 пациентов из 30 (27 %) – ответа на лечение не было;
 - ✓ у 22 пациентов из 30 (73 %) - через 6 мес. нормализовался кортизол в моче;
 - у 6 из них (27.3 %) эффект был только 1 год, затем рецидив;
 - у 2 (9,1 %) - возникли побочные эффекты – препарат был отменен;
 - у 14 (63,6 %) – в течение 3 лет сохранялась нормальная секреция кортизола

Агонисты дофамина (каберголин) могут быть рекомендованы в лечении БИК при отсутствии эффекта от основных методов лечения и при наличии D2 рецепторов в удаленной кортикотропиноме. Необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности препарата при БИК

Возможности применения аналогов соматостатина при БИК

- 30 лет назад был открыт гипоталамический фактор-соматостатин (**CST**), действие которого осуществляется через 5 подтипов рецепторов
- В АКТГ-продуцирующих аденомах были обнаружены рецепторы CST подтипа 1 (экспрессия в 33 %), подтипов 3 и 5 (экспрессия от 50 до 83 %)
Дедов И.И., Марова Е.И., Проб. Эндокринологии 2010; том 56, стр. 3 – 8)
- Аналоги соматостатина длительного действия (**сандостатин ЛАР**) связываются преимущественно с подтиповом 2 рецепторов CST, что показало малую эффективность их применения при БИК
- Аналог нового поколения CST - **Пасиреотид (SOM230)** обладает широким спектром связывания с рецепторами CST



Мультицентровые исследования применения Пасиреотида при БИК (предварительные данные)

- II фаза исследования, 29 пациентов, доза 600 мкг, п/к, 2 раза в день в течение 15 дней
 - ✓ Контроль кортизола в моче
 - ✓ Результаты: у 22 пациента (76 %) – снижение уровня кортизола, у 5 (17 %) нормализация кортизола
- III фаза исследования, 162 пациента, с титрованием дозы до 1200 мкг, п/к, 2 раза в день в течение 12 месяцев
 - ✓ Предварительные данные: снижение кортизола в суточной моче, снижение кортизола и АКТГ в плазме крови
 - ✓ Побочные эффекты: диарея, гипергликемия

Создание новых аналогов соматостатина (Пасиреотид (SOM230)) открывают новые возможности в лечении АКТГ-продуцирующих аденом при отсутствии эффекта от нейрохирургической операции или радиохирургии, а также при рецидиве заболевания

ВЫВОДЫ

- В настоящее время методом первой линии лечения БИК является транссфеноидальная аденоэктомия:
 - Эффективность у 80–87 % пациентов с микроаденомой и у 65% при макроаденомах
- Повторная операция или радиохирургия являются второй линией лечения БИК при рецидиве заболевания
- При крайне тяжелой форме БИК показана двусторонняя адреналэктомия для спасения жизни пациента
- Медикаментозная терапия используется в настоящее время как временный и вспомогательный метод до транссфеноидальной аденоэктомии или радиохирургии, а также при их неэффективности или рецидиве
- При рецидиве заболевания перспективным методом медикаментозного лечения может стать применение аналогов соматостатина (Пасиреотида), как в качестве монотерапии так и в комбинации с каберголином и кетоконазолом
- Разработка комбинированных препаратов, снижающих секрецию АКТГ является приоритетной