

А.Н. Кваченюк, д.м.н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Современные подходы к лечению болезни Иценко-Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) до недавнего времени считалась практически неизлечимой, обуславливая тяжелую инвалидность и даже смерть. Основную опасность представляет гиперпродукция гормонов, которая в короткие сроки приводит к значительным нарушениям гомеостаза. Продолжительность жизни при БИК без лечения составляет 3-10 лет. До 50% больных умирают в первые 5 лет. Следует подчеркнуть, что болезнь чаще развивается в возрасте 20-40 лет.

Для лечения БИК, учитывая многоступенчатый характер ее патогенеза, применяются различные варианты дистанционной лучевой терапии (ЛТ) на гипоталамо-гипофизарную область, оперативные вмешательства на гипофизе и надпочечниках, ингибиторы гипофизарной и аденокортикальной функции, а также их различные комбинации. В настоящее время нет единого метода лечения БИК, который приводил бы к практически полному выздоровлению или к длительной ремиссии у всех больных и при этом не сопровождался бы значительным риском для здоровья, а иногда и жизни. В связи с этим оправданным является поиск безопасного и эффективного метода лечения с минимальным риском осложнений и высоким уровнем реабилитации.

Дистанционная ЛТ

Одним из самых старых методов воздействия на гипоталамо-гипофизарную область является ЛТ. В 1932 году Н. Cushing описал серию больных с гипофизарным базедофилизмом, один из которых был пролечен с использованием ЛТ. Со времени применения ЛТ для лечения БИК претерпела значительную эволюцию от обычной дистанционной рентгенотерапии до использования протонного пучка. Однако все методы ЛТ в определенной степени имеют сходные результаты, осложнения, показания. Метод в суммарном исчислении эффективен у 80% детей и у 15-31% взрослых. Несколько повышается эффективность ЛТ при сочетании ее с медикаментозной стероидолитической терапией – до 40%.

Исчерпывающий анализ сравнительной оценки эффективности лечения БИК ЛТ в зависимости от тяжести и длительности заболевания представлен Е.И. Маровой с соавт., которые на большом количестве наблюдений (270 больных) показали, что рентгенотерапия может быть эффективной при легкой и средней тяжести заболевания с длительностью до 5 лет. По их данным, выздоровление или длительная ремиссия зарегистрированы у 1-85,2% больных. Наибольшее число выздоровлений и ремиссий (72,7%) отмечено у лиц с продолжительностью заболевания до 5 лет. В зависимости от тяжести заболевания установлено, что при легкой форме выздоровление отмечено у 30,8%, длительные ремиссии – у 69,2% больных. При средней степени тяжести заболевания выздоровление и ремиссия наблюдаются у 18,9 и 35,2% пациентов соответственно. При тяжелой форме заболевания ремиссии и выздоровление отмечены суммарно только у 14,3% больных. Е.И. Марова с соавт. указывают на более благоприятный эффект комбинированного метода лечения БИК в виде односторонней адреналэктомии с последующей ЛТ межоточно-гипофизарной области.

Относительно показаний к ЛТ при БИК некоторые авторы высказывают мнение о нецелесообразности применения этого метода лечения у больных с тяжелой формой БИК. Показаниями для ЛТ при БИК могут быть начальные или стертые медленно текущие формы заболевания, легкие и средние формы давностью до 2-3 лет, рецидивы болезни после вмешательства на надпочечниках. Безусловно, показана ЛТ при наличии аденомы гипофиза (АГ) с клиникой БИК.

Таким образом, ЛТ как монотерапия оказывает постоянный или временный эффект практически у половины больных БИК и значительно более эффективна при комбинации с методами периферического угнетения функции надпочечников.

ЛТ сопровождается риском развития гипофизарной дисфункции даже через 10 и более лет после лучевого воздействия, что особенно отрицательно сказывается у детей и подростков. Отмечаются также такие осложнения, как лучевое повреждение зрительных нервов и chiasma opticus, парезы глазодвигательных нервов, повреждение сосудистой системы и возникновение опухолей головного мозга (остеосаркома, фибросаркома, менингиома), ранние и поздние некрозы мозговой ткани, миелиты. Примерно у 20% больных развивается гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм. Aron et al. обнаружили гипопитуитаризм у 10% облученных больных. J.F. Bonneville фиксировал утрату репродуктивной функции и пангипопитуитаризм в 15% случаев. В связи с высоким риском осложнений ЛТ считается противопоказанной при больших размерах и экстракеллярном распространении АГ.

Однако при одномесечном применении ЛТ в дозах, не превышающих 4000-5000 рад, осложнения относительно редки. ЛТ рекомендуется больным после тотальной адреналэктомии (ТА) во избежание риска развития синдрома Нельсона, при быстром росте АГ после ТА, при неоперабельных АГ.

В настоящее время в клинической практике для лечения БИК применяются различные виды ЛТ – дистанционная телегамматерапия, внедрение в гипофиз радионуклидов. В последние годы появилась возможность использования пучков тяжелых заряженных частиц высоких энергий, в частности протонов, для лечения БИК. Это наиболее шадящий и вместе с тем эффективный метод дистанционного лучевого воздействия на гипофиз. Основными преимуществами этого вида ЛТ является благоприятное дозовое распределение, позволяющее достичь максимального терапевтического эффекта при значительном снижении лучевой нагрузки на окружающие ткани, избежать общих лучевых реакций, сократить время лучевого лечения до однократного облучения.

Согласно исследованиям Л.Е. Кирпатовской протонотерапия является эффективным методом лечения БИК. Клиническая ремиссия наблюдалась у 15 из 16 больных (92%) с легкой формой и у 21 из 24 (89%) – со средней формой тяжести течения БИК. В остальных случаях отмечалось клиническое улучшение течения заболевания. Для определения показаний к облучению гипофиза протонным пучком большое значение имеют величина и структура турецкого седла, толщина, двуконтурность и распространенность изменений его стенок.

Оптимальными дозами одномоментного протонного облучения гипофиза при лечении БИК являются 8000-9000 рад (80-90 Гр). Действие протонного пучка на гипофиз проявляется постепенно. Через 6-8 месяцев у большинства больных отмечалось развитие клинического улучшения или полной ремиссии заболевания. Крайний срок наступления ремиссии – 1,5-2 года. У больных со средней степенью БИК протонотерапия гипофиза в комбинации с односторонней адреналэктомией сокращала сроки наступления ремиссии и приводила к выздоровлению во всех наблюдаемых случаях. Одномоментное стереотаксическое облучение гипофиза узким протонным пучком в дозах 4000-11 000 рад (40-110 Гр) при сроках наблюдения до 3 лет не сопровождалось местными и общими лучевыми реакциями, явлениями гипопитуитаризма.



А.Н. Кваченюк

Таким образом, ЛТ остается одним из распространенных современных методов лечения БИК. К недостаткам ее следует отнести сравнительно ограниченные показания (легкую и среднюю степени тяжести болезни), необходимость применения больших доз облучения, приводящих нередко к побочным эффектам. Следует отметить, что лучевое воздействие направлено на пусковое звено болезни – гипоталамо-гипофизарную область, в то время как при развернутой картине болезни пусковые механизмы могут отступить на второй план, уступив место выраженной автономной гиперфункции гиперплазированных надпочечников. Отсюда обосновано стремление к поискам методов комбинированного лечения, направленных на несколько ведущих патогенетических звеньев.

Оперативные вмешательства на гипофизе и надпочечных железах

Достаточно широкое распространение получил метод лечения БИК путем селективного удаления микроили макроаденомы гипофиза, которые обнаруживаются у 60-76% подобных больных. У больных с точно установленными микроаденомами гипофиза после трансфеноидальной аденомэктомии (ТСА) ожидаемый лечебный эффект составляет приблизительно 80%. Однако эти данные высокой эффективности ТСА относятся к ранним срокам реабилитации, до 2-3 лет после операции. Наблюдений продолжительностью более 5 лет в литературе описано немного. По данным T.J. Matralam et al., послеоперационная ремиссия достигается у 86% больных с микроаденомами, 62% – с макроаденомами и 59% – без АГ. В случае экстракеллярного роста АГ эффективность составляет 46%. Средняя суммарная эффективность метода равняется 75%.

Если опухоль невидима после тщательных исследований, многие авторы выполняют тотальную гипофизэктомию или гемигипофизэктомию. Перед гемигипофизэктомией предварительно изучают уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови из пещеристых синусов для выбора стороны резекции. Однако успех подобных операций составляет 25%. При этом возможно развитие надпочечниковой недостаточности, расстройства гипоталамо-гипофизарной координации, психические нарушения, временный парез черепно-мозговых нервов.

Минимальный срок реабилитации после ТСА – до 18 месяцев. По самым оптимистичным данным, осложнения после удалений АГ отмечаются не реже чем в 8% случаев: 2% – несахарный диабет, 3% – лимфорея или менингиты (в том числе пневмококковые) и 3% – синуситы, которые особенно часто отмечаются при удалении АКТГ-продуцирующих АГ. По данным M.A. Magiakou, один или несколько видов эндокринной

Продолжение на стр. 18.

Д
ФУНКЦИИи Кушинга¹⁻²ДФОР
асиреотид

Расспространение данной информации
ФОР. Форма выпуска: Раствор для инъекций
и было неудачным. Противопоказания: По-
часто: диарея, тошнота, боль в животе, холе-
аста по рецепту врача Полная информация

А.Н. Кваченюк, д.м.н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Современные подходы к лечению болезни Иценко-Кушинга

Продолжение. Начало на стр. 17.

недостаточности наступают в 19% случаев. Периоперационная смертность составляет 1-2%. Уровень смертности в 2% и серьезных осложнений в 14,5% S.W.J. Lamberts et al. считают совсем не низкими. Частые кровотечения (8%) из твердомозговых синусов, имбибиция кровью ткани гипофиза турецкого седла являются наиболее существенными причинами неадекватной визуализации АГ и нерадикальности операций.

В случае нерадикальной операции ремиссия наступает лишь в 31% случаев. Z. Ram et al. изучали результаты повторных операций на гипофизе при рецидивах БИК. Несмотря на достижение ремиссии у 71% больных, результаты их нельзя было назвать удовлетворительными, поскольку послеоперационный гипопитуитаризм, требующий заместительной терапии тиреоидными, гонадальными гормонами, вазопрессинном, достигал 41%. В связи с этим многие хирурги в последнее время стараются не предпринимать попыток реопераций на гипофизе.

У опытных нейрохирургов, специализирующихся на лечении БИК, эффективность операций на гипофизе достигает 80-90% при наличии микроаденом до 10 мм, и до 50% — при макроаденомах. Худшими оказываются результаты при распространении макроаденомы за пределы турецкого седла, особенно в сторону кавернозных синусов. В менее квалифицированных руках уровень эффективности падает до нуля. Макроаденомы гипофиза с инвазией в кавернозный синус представляют в настоящее время большую проблему оперативной хирургии в связи с низкой эффективностью операций и высоким уровнем осложнений. Однако, по мнению K.J. Momose, бесспорные АГ обнаруживаются в 13% случаев при первом клиническом обследовании больного и еще у 34% — при 1-2-летних наблюдениях, тогда как остальные 53% лиц имеют нормальные размеры гипофиза при диагностике. При этом среди всех выявленных АГ макроаденомы составляют 16%. Согласно данным E.M. Gold при тщательном гистологическом исследовании гипофиза на аутопсиях АГ возможно найти у 76% больных.

Другими причинами неудач ТСА может быть трудность визуализации АГ при операции. До 61% повторных операций на гипофизе связаны с тем, что при первичном вмешательстве АГ не была идентифицирована и удалена. Причинами безуспешных операций могут быть также эктопическая локализация АГ или диффузная гиперплазия адренокортикотрофлов при отсутствии АГ.

M.C. Leinung показал, что эффективность ТСА у детей значительно ниже, чем у взрослых, и составляет приблизительно 50%. При комбинации с другими методами она возрастает до 84%. У детей в два раза чаще развивается также синдром Нельсона — в 40% случаев. Это может быть следствием большей агрессивности БИК у детей, чем у взрослых.

S.W.J. Lamberts et al. в качестве причин неудач ТСА, помимо эктопических локализаций АГ, выделяют первичную резистентность глюкокортикоидных рецепторов, вторичную автономность надпочечников, недостатки оперативной техники ТСА. Авторы отмечают, что не существует идеального лечения для профилактики рецидивов после ТСА. Реоперации на гипофизе считаются неоправданными из-за высокого риска осложнений. Van Heerden основными причинами неудачи ТСА считает дефекты хирургической техники: неполное удаление микроаденомы (46%), невозможность локализации маленькой микроаденомы (33%), неполное удаление инвазивной макроаденомы (21%). В последнем случае возможно развитие синдрома Нельсона-Саласса.

Оперативным вмешательствам на надпочечниках принадлежит довольно значительная роль в лечении БИК. Этот метод применяется с середины 40-х годов и претерпел эволюцию от односторонней адреналэктомии через субтотальную двустороннюю адреналэктомию до наиболее радикальной — ТА.

Сложившаяся в настоящее время тактика лечения БИК подразумевает использование ТА, когда остальные методы лечения, а также их комбинации оказываются неэффективными. ТА считается единственным выходом в случае АКТГ-независимой двусторонней микроили макронодулярной гиперплазии надпочечников.

Односторонняя или субтотальная адреналэктомия, как показали многие авторы, в большинстве случаев не является успешной процедурой, если не подкреплена предшествующей или последующей ЛТ.

Обычно после односторонней адреналэктомии наступает временная и частичная ремиссия. Однако спустя разные сроки, обычно через несколько месяцев, заблевание рецидивировать. В настоящее время все авторы против проведения односторонней адреналэктомии как самостоятельного метода. Однако во многих случаях односторонняя адреналэктомия может быть успешно использована в комбинированном лечении: с ЛТ на гипоталамо-гипофизарную область, в комплексе с терапией митотаном и центральными блокаторами.

Двусторонняя субтотальная адреналэктомия была предложена в 40-х годах для радикального лечения БИК. Walters, Wilder et Kepler в 1934 г. первыми произвели двустороннюю субтотальную адреналэктомию с оставлением менее 10% паренхимы надпочечников. Однако вскоре после этого они разочаровались в подобных операциях, так как после них часто развивались послеоперационные рецидивы, а проведение реопераций оказалось более тяжелой и технически сложной процедурой. Sprague et al. подчеркивают, что стойкого излечения больных можно достичь лишь тогда, когда проведением двусторонней субтотальной адреналэктомии будет вызвана недостаточность надпочечников. После двусторонней субтотальной адреналэктомии Sprague et al. отмечали рецидивы в 25% случаев.

В качестве причин, обуславливающих рецидивы при БИК после субтотальной адреналэктомии, можно указать следующие: интенсивность стимуляции надпочечников гипофизом, повышенная чувствительность коры надпочечников к АКТГ, недостаточность объема резекции надпочечников.

Некоторые авторы считают частоту рецидивов после субтотальной двусторонней адреналэктомии аргументом в пользу проведения тотальной двусторонней адреналэктомии. По мнению сторонников ТА, вызывающий гиперплазию коры надпочечников процесс продолжает действовать и после субтотальной адреналэктомии, являясь стимулом выделению в избытке кортикостероидов остатком надпочечниковой ткани. В результате наступает гиперплазия с чрезмерной функцией остатка ткани, что и приводит к развитию рецидива. J. Decourt, R. Sprague (1961) оспаривают успехи двусторонней субтотальной адреналэктомии, которые, по их мнению, могут быть вызваны вероятным наступлением вторичного некроза оставшегося очень небольшого фрагмента надпочечника вследствие плохой васкуляризации. Хорошие результаты они объясняют наступлением эффекта ТА после некроза остатка железы.

В середине 60-70-х гг. методом выбора в лечении БИК окончательно утвердилась тотальная двусторонняя адреналэктомия. Несмотря на главный эффект ТА — быструю ликвидацию гиперкортицизма — уровни осложнений, ближайшей и отдаленной послеоперационной летальности вызывают настороженность и удерживают клиницистов от более широкого использования ТА при лечении БИК. Одними из основных причин послеоперационной летальности являются развитие острой надпочечниковой недостаточности и синдрома Нельсона. Необходимость постоянной коррекции заместительной терапии, сохранение остаточных синдромов (сахарный диабет, гипотония, остеопороз, сердечно-сосудистые нарушения, психические расстройства) вызывают стойкую инвалидизацию больного.

Само оперативное вмешательство (адреналэктомия) относится к технически сложным для хирурга и тяжелым для больных. Трансабдоминальная адреналэктомия, равно как и другие виды традиционных адреналэктомий, сопровождается значительной операционной травмой. Железа должна быть удалена en bloc, и хирург должен быть уверен, что хрупкая капсула надпочечника не повреждена и клетки надпочечника не распространены локально, что может вызвать рецидив гиперкортицизма.

По данным D.R. McCance, у 20% взрослых и 50% детей после ТА без проведения ЛТ наблюдали развитие синдрома Нельсона. M. Weinstein отмечает частоту развития синдрома Нельсона в 78% случаев. Интересны данные L. Kemink et al., которые отметили появление синдрома Нельсона у 48% больных БИК после ТА. Причем все случаи синдрома Нельсона были в группе больных до 35 лет. Из них у 30% в период 1,5-13 лет после операции резко прогрессировала АГ. Кроме того, исследованиями L. Kemink установлено, что после ТА в возрасте до 20 лет развитие синдрома Нельсона имеет место в 100% случаев; 20-39 лет — у 34,7%. У больных старше 40 лет не наблюдалось развитие синдрома Нельсона. Таким образом, возраст на момент ТА является очень важным фактором риска развития синдрома Нельсона, и клиницист должен стараться достичь ремиссии БИК у больного в возрасте до 35 лет всеми средствами без проведения ТА.

Ликвидация гиперкортицизма после тотальной била-теральной адреналэктомии наблюдается у 89% больных. Периоперационная летальность достигает 5%. Персистирующий гиперкортицизм имеет место у 6% больных. Периоперационная летальность была вызвана такими осложнениями, как геморрагия, инфекция, тромбоз, болия и мультиорганная недостаточность. Пятилетняя послеоперационная выживаемость составляла 76-79%. В отличие от результатов лечения аденом надпочечников, выживаемость после ТА при БИК значительно ниже. Послеоперационная смертность вызвана в 55% кардиоваскулярными осложнениями, в 20% — синдромом Нельсона, в 4% — развитием острой надпочечниковой недостаточности. В детском возрасте синдром Нельсона, как причина летальности в отдаленном периоде, наблюдался в 40% случаев.

Уровни периоперационных осложнений и летальности зависят от предоперационной подготовки, оперативной техники, послеоперационного ведения и составляют от 54% осложнений и 12% летальности у Sprague et al. и Barnnett et al., до 6% осложнений и 0% летальности у Jenkins et al. и Prinz et al. Большинство современных авторов отмечают летальность на уровне 2,6-3,6% ТА с показателями осложнений и летальности в 6-12% считается в настоящее время мало приемлемым методом и может выполняться лишь по жизненным показаниям. Однако по мере улучшения анестезиологического и хирургического обеспечения с адекватным периоперационным кортикостероидным прикрытием летальность уменьшилась. В последние годы, по данным ряда авторов, не отмечаются случаи смерти, непосредственно связанные с операцией ТА.

Несмотря на улучшение техники адреналэктомий, последние продолжают оставаться инвалидирующими операциями и должны быть использованы при неэффективности более щадящих методик. Вынужденное проведение данной операции должно обязательно сочетаться с методами, уменьшающими риск развития тяжелых осложнений в послеоперационном периоде. Jenkins et al. на больших группах больных показали, что при комбинации ТА и профилактической ЛТ синдром Нельсона возникает в 5% случаев, тогда как без ЛТ — в 28%. Авторы считают, что риск гипопитуитаризма после профилактической ЛТ незначительный. Кроме того, в некоторых тяжелых случаях БИК оправдано как можно более раннее проведение ТА, а комбинация с ЛТ делает отдаленные результаты более оптимистичными. D. O'Riordain et al. отмечают, что даже при самых удачных ТА пациенты имеют множество субъективных жалоб и требуют чрезвычайно длительной физической и психологической реабилитации.

ТСА — высокоэффективный метод лечения БИК в случаях микроаденом гипофиза. При макроаденомах или без выявленной АГ (диффузная гиперплазия) операции на гипофизе не оправданы как монотерапия и опасны в отношении развития осложнений. В то же

время ТА приводит к быстрой ликвидации гиперкортицизма, однако вследствие развития ряда послеоперационных патологических состояний, которые могут быть причиной смерти и глубокой инвалидизации, не может считаться методом выбора при лечении БИК. Сочетание тотальной передней гипопиэктомии с ТА — чрезвычайно эффективный метод лечения БИК, но неоправданный в связи с крайне высоким уровнем периперационной летальности. Поэтому последнее сочетание может использоваться лишь в исключительных случаях по жизненным показаниям, когда применение комбинаций других менее травматичных методов абсолютно неэффективно.

Медикаментозная терапия и комбинированные методы лечения

В настоящее время для лечения БИК широко используются разнообразные лекарственные средства. Все они могут быть разделены на три группы в зависимости от точки приложения к механизму патогенеза БИК: 1) средства, воздействующие на центральные звенья; 2) средства периферического действия, вызывающие статическое и литическое влияние на кору надпочечных желез; 3) средства, блокирующие периферические рецепторы кортизола.

Медикаментозные средства, такие как ципрогептадин, бромкриптин, хинаголид, каберголин (агонисты дофамина), уменьшают гипофизарную секрецию АКТГ. Эффективность подобной терапии наблюдалась лишь у незначительной части больных. В исследованиях Tomita et al. при лечении бромкриптином 74 пациентов уровень АКТГ снизился у 35 (52%), но лишь у 13 (18%) более чем на 50% или до нормального уровня. Даже при длительном применении бромкриптина, последний способен понижать уровень АКТГ лишь у «случайных» больных БИК. Аналогичная картина наблюдалась и при синдроме Нельсона. Типичные побочные эффекты бромкриптина — тошнота, сухость во рту, заложенность носа, ортостатическая гипотензия. Таким образом, лишь у небольшого процента больных есть ответ на лечение центральными блокаторами. С. Invitti на основании 3-месячного инъекционного назначения бромкриптина доказал, что этот препарат не эффективен как монотерапия для коррекции гиперкортицизма. Однако он восстанавливает менструацию у пациенток с БИК со вторичной аменореей. М. Muraуama считает полезным дополнительное назначение резерпина для смягчения гипофизарных нарушений у больных БИК. О. Casper et al. отмечают пользу применения ципрогептадина в комплексном лечении БИК, у которых не была выявлена АГ. У больных с АГ терапия ципрогептадином оказалась полностью неэффективной. Из побочных эффектов ципрогептадина известны сонливость, гиперфагия, увеличение веса. Отмечены случаи развития острой надпочечниковой недостаточности. Таким образом, медикаментозная терапия БИК агонистами дофамина как монотерапия мало оправдана вследствие низкой эффективности и нередких побочных эффектов. Подобная терапия многими авторами рекомендуется лишь как дополнительная в комбинации с хирургическими и лучевыми методами лечения.

Митотан — аденокортиколитический препарат, который многие авторы рекомендуют использовать для «медикаментозной адrenaлэктомии» как самостоятельное средство или в сочетании с ТСА, ЛТ, односторонней адrenaлэктомией. По данным J.W. Miller et al., 85% больных, леченных комбинацией ЛТ и метирапона, достигли клинической и гормональной ремиссии. Mispin et al. отмечают полный клинический ответ на прием аминоклотетимида у 46% больных. Комбинация аминоклотетимида и ЛТ приводила к длительной ремиссии в 80% случаев. И.В. Комиссаренко и соавт. (1977) был разработан метод комбинированного лечения БИК с использованием комбинации односторонней адrenaлэктомии и митотантерапии.

При использовании митотана необходимо всегда определять как эффективную, так и толерантную дозы. Наиболее частые осложнения — это тошнота (72%), рвота, анорексия, сыпь, диарея, атаксия (45%), гинекомастия, артралгия, лейкопения, уменьшение времени свертываемости. Известно, что эффективность терапии митотаном в определенной степени зависит от индивидуальной реактивности больного, исходного морфологического и функционального состояния

коры надпочечников. Медикаментозное лечение приводит к медленной ликвидации признаков гиперкортицизма. Для достижения стойкого клинического эффекта митотан применяется длительно, курсовое лечение повторяют многократно. При развитии резистентности к препарату показано хирургическое лечение.

S.W.J. Lamberts et al. отмечают, что как пред-, так и послеоперационная терапия кетоконазолом при ТСА значительно улучшают исход. Эффективность ограничена частыми дозозависимыми побочными эффектами препарата. Кетоконазол нормализует уровень кортикостероидов у 84% больных, но он способен вызвать существенное длительное улучшение лишь в 11% случаев. Наиболее часто встречающиеся осложнения — это увеличение печеночных трансаминаз, гастроинтестинальные расстройства, гинекомастия.

Ингибиторы функции коры надпочечников являются ограниченно эффективными средствами лечения БИК. Комбинация их с ЛТ ведет к длительной ремиссии после прекращения приема митотана в 47-73%. Разработанные схемы комбинации митотана с односторонней адrenaлэктомией помогают достигать длительной ремиссии у 74% больных БИК.

При лечении БИК медикаментозная терапия не противопоставляется хирургическим и лучевым методам лечения. Она абсолютно показана тем больным (более 20%), у которых после трансфеноидальной эксплорации не была выявлена АГ или при неудовлетворительных результатах ТСА. В этих случаях увеличивается возможность ремиссии при сохраненной функции аденогипофиза. Длительный прием ингибиторов стероидогенеза в сочетании с ЛТ для таких больных рекомендуется большинством авторов. Наряду с доказанной эффективностью применения стероидолитических препаратов, необходимость при монотерапии длительных и многокурсовых назначений для поддержания ремиссии наряду с нередкими побочными эффектами вынуждает ограничить сферу применения ингибиторов стероидогенеза. Комбинация их с хирургическими или лучевыми методами лечения позволяет значительно уменьшить общую и курсовую дозы препаратов, а также значительно повысить эффективность лечения по сравнению с немедикаментозными методами подавления эндогенного гиперкортицизма.

Реальная революция в медикаментозном лечении БИК началась с открытия аналогов соматостатина (октреотид, лантреотид, пасиреотид). Соматостатин ингибирует секрецию СТГ, ТТГ, АКТГ, ПРЛ, ФСГ, ТРГ, КРГ; уменьшает секрецию гормонов поджелудочной железы (инсулин, глюкагон); снижает секрецию клеток APUD-системы, такие как гастрин, секретин, ВИП и другие; замедляет экзокринную секрецию ЖКТ, моторику кишечника, абсорбцию некоторых питательных веществ, снижает уровень висцерального кровотока; имеет антипролиферативное действие на некоторые типы клеток.

Соматостатин был открыт в 1972 году как гипоталамический фактор, ингибирующий секрецию СТГ. В 1979 был осуществлен синтез 8-аминокислотного аналога, названного октреотидом. В 1984 произведено внедрение в клиническую практику октреотида. В 1991 г. была присуждена премия Галена (аналог Нобелевской премии в области фармакологии). А в 1994 году создан препарат октреотид-депо (Сандостатин LAR).

Для патогенетического медикаментозного лечения БИК в настоящее время наиболее оправданным является назначение аналога соматостатина — пасиреотид. Пасиреотид как аналог соматостатина воздействует на различные рецепторы, но аффинность по отношению к sst1, sst3 и sst5 в 30,5 и 39 раз выше, чем у октреотида. Аффинность пасиреотида в отношении sst2 такая же, как у октреотида. В АКТГ-продуцирующих АГ преимущественно преобладает экспрессия sst5. Также имеет место экспрессия sst1, sst2 и sst3. Именно поэтому широкий профиль связывания означает возможность применения пасиреотида в качестве эффективного метода лечения БИК.

Пасиреотид (Сигнифор) — первый и единственный патогенетический препарат, зарегистрированный в Украине, для лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга при невозможности проведения или неэффективности хирургического лечения.

По данным Colao A. et al. (2013), пасиреотид достоверно снижал уровень проявлений гиперкортицизма у больных с умеренной или тяжелой степенью.

Так пасиреотид нормализовал показатели свободного кортизола в моче (СКМ). У 41% пациентов, получавших препарат в дозе 0,9 мг, и у 34% пациентов, получавших препарат в дозе 0,6 мг, достигнут полный или частичный контроль уровня кортизола к 6-му месяцу терапии. Пасиреотид вызывал быстрое и стойкое снижение уровня свободного кортизола в моче: медиана снижения уровня СКМ к 12-му месяцу составила 67,6% в дозе 0,6 мг и 62,4% в дозе 0,9 мг (Colao A. et al. 2013).

Результаты исследования показали значительное уменьшение клинических проявлений БИК, характеризующееся снижением систолического и диастолического артериального давления, уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, массы тела и улучшением показателей качества жизни пациентов.

Установлено, что так же как и другие аналоги соматостатина, пасиреотид уменьшает объем опухоли, в группе лечения дозой 0,6 мг 2 раза в сутки объем опухоли уменьшился на 9,1%, в группе лечения дозой 0,9 мг 2 раза в сутки — на 43,8%.

Профиль безопасности пасиреотида аналогичен профилю безопасности других препаратов аналогов соматостатина, за исключением выраженности гипергликемии. Наиболее частыми нежелательными явлениями были симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, боль в животе, желчнокаменная болезнь) и сосудистые нарушения (приливы крови к лицу, гипотензия). Большинство этих явлений проходили самопроизвольно без изменения дозы или временного прерывания лечения. Выраженность гипергликемии была выше при наличии сахарного диабета либо факторов, предрасполагающих к его развитию.

У каких пациентов следует рассматривать возможность лекарственной терапии и какое место пасиреотид занимает в комплексном лечении БИК?

Пасиреотид является препаратом выбора:

- в случае неэффективности оперативного вмешательства;
- если аденому не удается визуализировать;
- в случае аденомы, локализация которой неблагоприятна для выполнения оперативного вмешательства;
- при макроаденомах, распространяющихся латерально за пределы турецкого седла;
- при тяжелых сопутствующих заболеваниях, которые делают крайне рискованным проведение нейрохирургической операции.

Однако необходимо всегда помнить, что БИК является в большинстве случаев длительной и инвалидизирующей болезнью и даже в случае успешных результатов лечения у половины больных могут оставаться сниженное качество жизни, избыточный вес, персистирующая гиперлипидемия и нарушенная толерантности к углеводам. Риск остеопоротических переломов сохраняется практически всю жизнь. У ряда больных может сохраняться артериальная гипертензия.

При этом факторами, способствующими сохранению осложнений БИК являются:

- возраст пациента;
- длительность временного периода, в течение которого уровень кортизола был повышенным;
- выраженность и тяжесть проявлений гиперкортицизма;
- сохраняющееся остаточное абдоминальное ожирение;
- резистентность к инсулину;
- проявления атеросклероза.

В настоящее время, ранняя диагностика БИК остается еще проблемой в Украине (задержка диагностики может способствовать увеличению частоты осложнений и росту смертности, по сравнению с общей популяцией). Трансфеноидальная аденомэктомия является методом выбора только при четкой визуализации аденомы.

Применение новых фармакологических средств, тропных к аденомам гипофиза, таких как пасиреотид, является революционным шагом в лечении БИК, так как в отличие от существовавших медикаментозных средств, применявшихся ранее, пасиреотид обладает селективным действием на патогенетические механизмы гиперкортицизма. Пасиреотид в настоящее время является единственным лекарственным препаратом, действующим на причину БИК, позволяющим быстро добиться стойкого контроля уровня кортизола и снизить клинические проявления заболевания.