

Современные представления о лечении болезни Кушинга

Расширенный реферат статьи Fleseriu M. Recent advances in the medical treatment of Cushing's disease // F1000-Prime Reports, 2014, 6, 18 (doi:10.12703/P6-18).

Подготовлен Ю.П. Сыч

Болезнь Кушинга — это гиперкортицизм, вызванный опухолью гипофиза, продуцирующей адренокортикотропный гормон (АКТГ). Несмотря на редкость этого заболевания, оно сопряжено с высокой инвалидизацией и смертностью. Данная публикация посвящена обзору последних достижений в лекарственной терапии болезни Кушинга, в том числе новым модуляторам АКТГ и блокаторам глюкокортикоидных рецепторов.

Введение

Развитие гиперкортицизма обусловлено длительным избытком циркулирующих глюкокортикоидов. При болезни Кушинга гиперкортицизм вызван АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза. Несмотря на редкость этого заболевания, оно сопряжено с высокой инвалидизацией и смертностью [1, 2], что диктует необходимость его ранней диагностики и своевременного лечения. Лечение заболевания направлено на устранение избытка кортизола и его последствий и требует тесного взаимодействия эндокринологов, нейрохирургов, радиологов и хирургов общей практики. Основным методом лечения болезни Кушинга является трансфеноидальная аденомэктомия [3, 4]. В руках опытных нейрохирургов вероятность излечения составляет от 65 до 90 % для микроаденом гипофиза и чуть меньше для макроаденом [5–8]. Пациенты с рецидивом болезни Кушинга (общий риск рецидива составляет около 20 %) иногда требуют повторного нейрохирургического лечения, при котором частота ремиссии ниже, чем после первой операции [3]. Другим вариантом лечения в случае рецидива является радиационная терапия, при которой снижение уровня кортизола в крови может занять несколько лет и существует риск развития гипопитуитаризма. Двусторонняя адреналэктомия рассматривается как терапия третьей линии для пациентов с болезнью Кушинга [3, 5, 9].

У большинства пациентов с остаточной после лечения гиперкортицизмом в качестве лекарственной терапии первого выбора применяется кетоконазол. Однако в США

этот препарат официально не одобрен для лечения таких больных, поскольку обладает выраженной гепатотоксичностью и серьезными неблагоприятными взаимодействиями с рядом лекарственных препаратов. Исторически при непереносимости кетоконазола пациентам с болезнью Кушинга назначался метирапон, но он доступен не во всех странах.

Пасиреотид (Сигнифор), который разрешен в Европе и США для лечения взрослых пациентов с болезнью Кушинга, представляет собой лиганд соматостатиновых рецепторов (SRL) с высокой связывающей способностью с соматостатиновыми рецепторами 5 класса (sstr5). В крупных клинических исследованиях III фазы пасиреотид уменьшал уровни свободного кортизола в моче у большинства пациентов с болезнью Кушинга [10], а у ряда пациентов приводил к нормализации уровней кортизола и уменьшению размеров опухоли. Однако он вызывал выраженную гипергликемию и другие нежелательные явления, свойственные всему классу SRL.

Мифепристон — блокатор глюкокортикоидных рецепторов — недавно был одобрен FDA для контроля гипергликемии при синдроме Кушинга [5]. Из-за отсутствия биохимических параметров эффективности мифепристона его доза очень аккуратно подбирается в зависимости от переносимости и выраженности клинических симптомов. Его нежелательными эффектами являются надпочечниковая недостаточность, гипокалиемия и маточные кровотечения.

Обнадешивающие результаты были получены в клинических испы-

таниях каберголина и ретиноевой кислоты. Экспериментальные данные с рецепторами эпидермального фактора роста тоже открывают перспективы разработки новых лекарственных препаратов. В то же время увеличивается применение комбинированной терапии с разными классами препаратов, которая повышает их эффективность и уменьшает выраженность нежелательных эффектов. Однако такая терапия пока описана в виде отдельных сообщений или небольших открытых исследований.

Данная публикация посвящена обзору последних достижений в лекарственной терапии болезни Кушинга, в том числе новым модуляторам АКТГ и блокаторам глюкокортикоидных рецепторов (см. рисунок).

Модуляторы адренокортикотропного гормона

Препараты класса SLR и агонисты дофамина (ДА) способны подавлять секрецию АКТГ опухолью гипофиза и поэтому являются привлекательным методом лечения болезни Кушинга. Пока мало информации о влиянии этих веществ на размер опухоли [12], однако описано их успешное применение, в том числе при макроаденомах [3, 6, 7, 9, 13].

Лиганды соматостатиновых рецепторов: пасиреотид (Сигнифор)

Пасиреотида диаспартат (Сигнифор (ТМ), Новартис) — циклический гексапептид с высокой аффинностью к соматостатиновым рецепторамsstr1, 2, 3 и 5 [14, 15]. Он обладает особенно высоким средством к 1 и

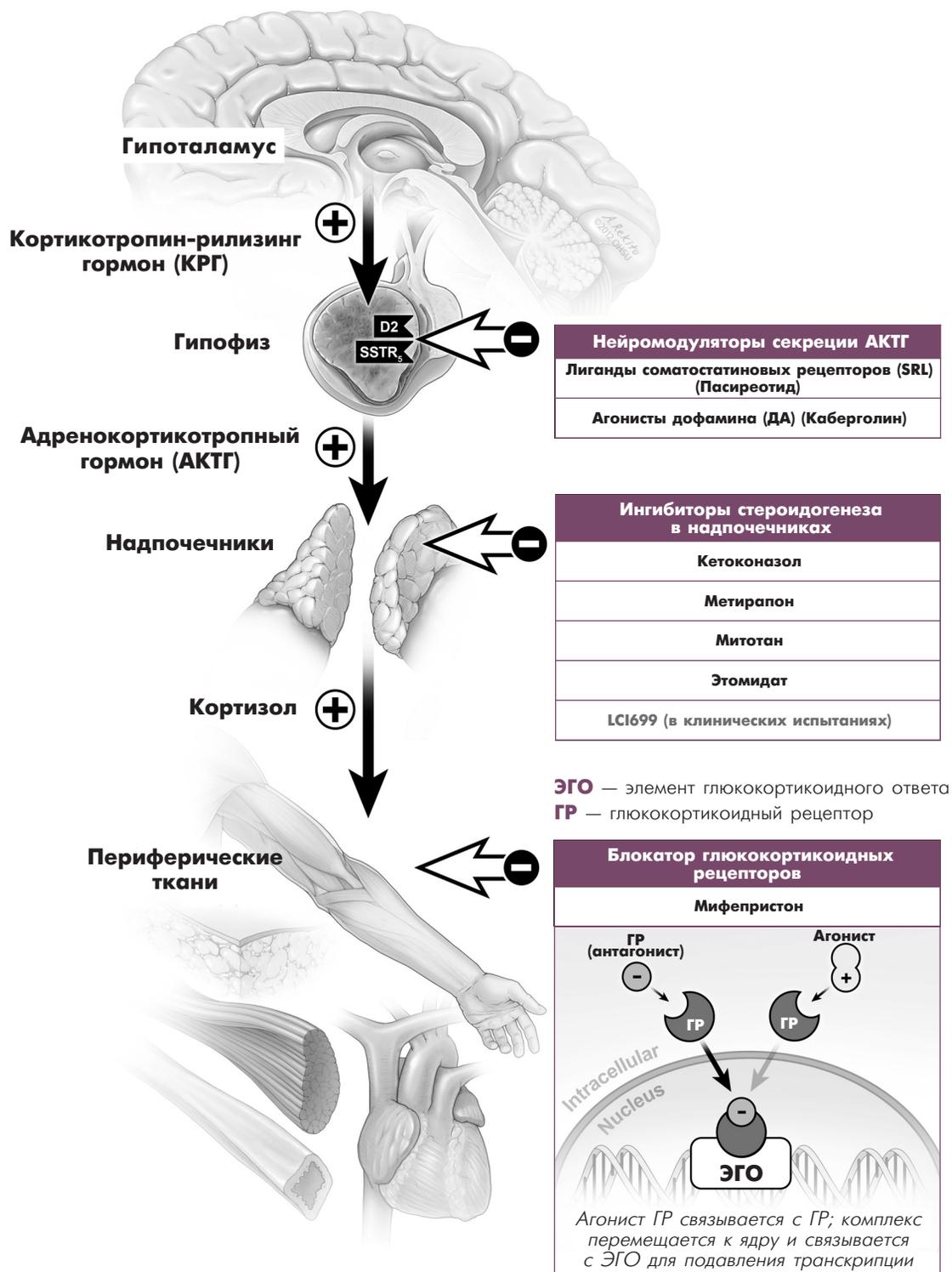


Рисунок. Механизм действия и мишени лекарственной терапии болезни Кушинга

5 подклассам рецепторов по сравнению с октреотидом. В испытаниях III фазы пасиреотид снижал уровень свободного кортизола мочи (СКМ) примерно на 48 % за шесть месяцев, а у 15–26 % пациентов уровень СКМ нормализовывался без увеличения дозы пасиреотида. При увеличении дозы через три месяца этот процент оказывался еще выше [10]. У 20 из 36 пациентов с нормализовавшимся уровнем СКМ эффект те-

рапии сохранялся в течение года, в том числе и после снижения дозы препарата. Уровень АКТГ в плазме снизился в среднем на 12,4 % к шестому месяцу терапии и на 16,9 % через 12 месяцев. Пациенты на протяжении исследования отмечали значимое уменьшение выраженности симптомов гиперкортицизма, в том числе снижение артериального давления, уровней липидов и массы тела, уменьшение плеторы лица, жиро-

вых отложений в верхней части туловища. По данным МРТ общий размер опухоли гипофиза за год уменьшился на 9,1 % при приеме дозы в 600 мг в сутки и на 43,8 % — при приеме 900 мг в сутки [10].

Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными эффектами пасиреотида стали диарея, тошнота, гипергликемия, холелитиаз, головная боль, боль в животе, слабость и развитие сахарного диабета. Дру-

гим известным нежелательным эффектом препаратов этого класса является гипотиреоз вследствие подавления секреции тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза. Исследования у здоровых добровольцев показали, что гипергликемия при применении пасиреотида связана с уменьшением секреции инсулина, глюкагоноподобного пептида-1 и желудочного ингибирующего пептида без изменений чувствительности тканей к инсулину [11].

Из-за наличия инсулинорезистентности у большинства пациентов с гиперкортицизмом было предложено контролировать гипергликемию у таких больных, в том числе получающих терапию пасиреотидом, путем назначения метформина в качестве препарата первой линии. Дополнительно могут потребоваться препараты из класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), сульфонилмочевины/глинидов и/или аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [16].

Данные о длительном применении пасиреотида ограничены. В продолжении одного исследования II фазы снижались СКМ и АКТК плазмы сохранялись у всех пациентов, принимавших участие в исследовании, вплоть до 24 месяцев [14]. Недавно опубликованное сообщение о длительной (более 7 лет) подкожной терапии пасиреотидом отмечает хороший длительный контроль СКМ без серьезных нежелательных эффектов [17]. В настоящее время продолжается рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности пасиреотида пролонгированного высвобождения (пасиреотид-LAR) у пациентов с болезнью Кушинга [18].

Агонисты дофамина: каберголин

Rivonello и соавт. изучали экспрессию дофаминовых D2-рецепторов на кортикотрофах опухолей гипофиза, а также эффекты агонистов дофамина (ДА) в отношении секреции АКТГ *in vivo* у 20 пациентов после трансфеноидальной аденомэктомии по поводу болезни Кушинга [19]. Терапия каберголином (1–3 мг в неделю) в течение трех месяцев (10 пациентов) подавила сек-

рецию кортизола у 60 % больных, а частота ремиссии составила 40 %. В другом проспективном, открытом простом исследовании с краткосрочной и отдаленной оценкой результатов терапии у 20 пациентов частота эффективности такой терапии составила 30 % [20].

Недавно Godbout и соавт. провели ретроспективный анализ 30 пациентов с болезнью Кушинга, получавших каберголин с постепенным увеличением дозы от 0,5 мг до 6 мг в неделю до нормализации СКМ [21]. У примерно 40 % пациентов ремиссия была достигнута через 4,2 месяца, и у 30 % она сохранялась в течение более 30 месяцев при приеме 2,1 мг в неделю. Каберголин пока не разрешен FDA для лечения болезни Кушинга, но в будущем это вполне вероятно.

Ретиновая кислота

Рецепторы ретиновой кислоты представляют собой нестероидные внутриядерные рецепторы II типа, участвующие в регуляции транскрипции генов. В исследовании Resoçi Giralди и соавт. терапия ретиновой кислотой у 5 из 7 пациентов с болезнью Кушинга вызвала значимое снижение уровня СКМ (на 22–73 % от исходного уровня), а еще у троих человек — нормализацию СКМ, что также сопровождалось снижением уровня АКТГ в плазме [22].

Блокаторы рецепторов эпидермального фактора роста

Рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) в последнее время активно изучаются в качестве терапевтической мишени при болезни Кушинга. Гефитиниб (ингибитор EGFR-связанной тирозин-киназы) способен уменьшать экспрессию проопиомеланокортина, подавлять пролиферацию опухолевых клеток-кортикотрофов и индуцирует апоптоз хирургически удаленной опухолевой ткани. Кроме этого, в экспериментах у мышей гефитиниб уменьшал размер опухоли, уровни кортизола и клинические проявления гиперкортицизма, включая гипергликемию и избыток жировой ткани. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что подавление сигнальных путей

EGFR может стать новой стратегией в лечении болезни Кушинга [23].

Антагонисты глюкокортикоидных рецепторов: мифепристон

Мифепристон связывается с глюкокортикоидными рецепторами в 4 раза сильнее, чем дексаметазон, и в 18 раз активнее кортизола [7]. С 1980 г. опубликовано несколько сообщений о лечении мифепристомом пациентов с рефрактерным синдромом Кушинга [5, 13, 24]. С 2012 г. мифепристон (Корлим (Korlym), Corcept Therapeutics) разрешен в США для лечения гипергликемии, ассоциированной с синдромом Кушинга. В крупном открытом 24-недельном исследовании SEISMIC у 50 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (в том числе 43 — с болезнью Кушинга) мифепристон снижал уровни гликемии и ряд других показателей, таких как инсулинорезистентность, гликированный гемоглобин, артериальное давление, масса тела и окружность талии [25]. По заключению независимой комиссии общее клиническое улучшение наступило у 87 % пациентов, включенных в исследование [26].

Из нежелательных явлений мифепристона наиболее частой оказалась гипокалиемия, в том числе зарегистрированы три случая тяжелой гипокалиемии с уровнем калия ниже 2,5 ммоль/л. У женщин также отмечался антигестагенный эффект (нарастание толщины эндометрия, маточные кровотечения) [25]. Пока нет сведений об отдаленной эффективности и безопасности мифепристона, в том числе в крупных выборках пациентов с гиперкортицизмом.

Антиглюкокортикоидный эффект мифепристона носит дозозависимый характер. При его применении могут развиваться явления надпочечниковой недостаточности и необходимость заместительной терапии глюкокортикоидами. Такую терапию следует проводить с осторожностью и учитывать длительный период полувыведения и сильную связь мифепристона с глюкокортикоидными рецепторами. Предпочтительным препаратом для заместительной терапии является дексаметазон. В частности, 1 мг дексаметазона обычно нивелирует эффекты 400 мг мифепристона.

Ингибиторы стероидогенеза

Ингибиторы стероидогенеза подавляют синтез кортизола в надпочечниках путем ингибирования ряда ферментов. Наиболее распространенным препаратом из этой группы является кетоконазол. Длительная терапия ингибиторами стероидогенеза ограничена их токсичностью (гепатотоксичностью для кетоконазола и усилением синтеза андрогенов и минералокортикоидов для метирапона). Для быстрого устранения избытка кортизола, например при остром психозе, на фоне тяжелого гиперкортицизма, может применяться этомидат. Все ингибиторы стероидогенеза в настоящее время используются при гиперкортицизме вне официальных показаний [5–7, 13, 27].

Кетоконазол

Кетоконазол — противогрибковый препарат, ингибирующий ряд ферментов стероидогенеза в надпочечниках, в том числе 11 β -гидроксилазу, 17 α -гидроксилазу и 18-гидролазу. В самом большом ретроспективном исследовании у 38 пациентов с болезнью Кушинга [28] кетоконазол назначался после неуспешного хирургического лечения в дозе 200–400 мг/сут с последующим увеличением до 1200 мг/сут до достижения биохимической ремиссии. Уровень СКМ нормализовался у 17 из 38 пациентов (45 %), что также сопровождалось снижением артериального давления и массы тела. У пяти из остальных 22 пациентов наблюдалось «ускользание от лечения» после кратковременного достижения терапевтического эффекта. Каких-либо факторов, предикторов терапевтической эффективности кетоконазола, кроме пола, выявлено не было (все ответившие на лечение были женщины). Среди нежелательных эффектов кетоконазола наиболее частыми были желудочно-кишечные расстройства (тошнота и диарея). Другим серьезным эффектом кетоконазола является его гепатотоксичность.

Этомидат

Этомидат — препарат для внутривенного введения, применяемый для индукции анестезии, также подавляет отщепление боковой цепи холестерина и фермент 11 β -гидрок-

силазу. Имеется опыт успешного кратковременного применения этомидата для быстрого устранения гиперкортизолемии у пациентов с гиперкортицизмом в критических состояниях, когда пероральный прием лекарств невозможен [29].

Митотан

Митотан уменьшает синтез холестерина посредством подавления активности 11 β -гидроксилазы, 18-гидроксилазы, 3 α -гидроксилазы, гидроксистероид-дегидрогеназы и некоторых ферментов, отщепляющих боковые цепочки холестерина. В дозах свыше 4 г/сут он также обладает адrenoлитическим действием и чаще всего используется для лечения адренокортикального рака.

С митотаном были проведены исследования по лечению пациентов как с АКТГ-зависимым, так и АКТГ-независимым синдромом Кушинга [6, 13, 30, 31]. Подбор дозы митотана проводится под контролем его плазменных концентраций (целевой уровень — 10 мг/л). Уникальность митотана заключается в том, что его длительный эффект потенциально препятствует развитию феномена «ускользания от лечения».

LCI699

LCI699 — мощный ингибитор альдостерон-синтазы и 11 β -гидроксилазы — в настоящее время активно изучается с целью применения у пациентов с болезнью Кушинга [19, 32]. Поскольку 11 β -гидроксилаза катализирует последний этап синтеза кортизола, LCI699 представляет собой перспективный новый вариант терапии для всех форм гиперкортицизма. В небольшом пилотном исследовании у пациентов с болезнью Кушинга он продемонстрировал хороший профиль эффективности и безопасности. Снижение СКМ более чем на 50 % было достигнуто у всех 12 пациентов. Он хорошо переносился, и из нежелательных эффектов чаще всего регистрировались тошнота, головная боль, общая слабость. У пяти из 12 пациентов было отмечено повышение уровня АКТГ в 2 и более раза от исходного уровня, у четырех — гипокалиемия. Механизм действия препарата предполагает развитие гиперандрогении у женщин,

однако клинических данных об этом эффекте пока нет.

Комбинированная терапия

При лечении болезни Кушинга комбинирование лигандов соматостатических рецепторов и агонистов дофамина могло бы способствовать усилению терапевтического эффекта в отношении уменьшения секреции АКТГ. Клинических исследований с таким вариантом терапии мало. В исследовании Feelders и Hofland у 17 пациентов с болезнью Кушинга пасиротид нормализовал СКМ у пяти пациентов, добавление каберголина — еще у четырех человек и добавление кетоконазола — также у шести пациентов. У двух человек уровни СКМ остались высокими даже на фоне комбинации трех препаратов [1]. Также имеется опыт комбинирования каберголина и кетоконазола с хорошим терапевтическим эффектом у пациентов после неэффективного хирургического лечения [33, 34]. Тройная терапия ингибиторами стероидогенеза также обсуждается в качестве альтернативы неотложной адrenaлэктомии [35].

Агрессивные кортикотропиномы

Хотя агрессивные аденомы и карциномы гипофиза встречаются редко, их лечение проблематично. Темозоламид (Темодар® или Темодал®, Шеринг) — алкилирующий агент, разрешенный в США для лечения мультиформной глиобластомы. Он полностью всасывается при приеме внутрь и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Имеются отдельные сообщения о лечении темозоломидом агрессивных аденом и карцином гипофиза, в том числе и кортикотропином [27, 36]. В отличие от глиобластомы экспрессия O6-метилгуанин-ДНК метил-трансферазы не ассоциируется с агрессивностью и рецидивом аденом гипофиза, поэтому комбинированная терапия с использованием темозоломида может расширить возможности лечения агрессивных аденом и карцином гипофиза. Способность темозоломида усиливать эффективность лучевой терапии при интракраниальных опухолях целесообразно изучить и для опухолей гипофиза. Применение темозоломида следует

рассматривать в качестве паллиативного лечения при неэффективности других общепринятых вариантов терапии болезни Кушинга.

Заключение

Со времени первого описания Харвеем Кушингом в 1912 г. кортикотропинома остается серьезной проблемой как для больных, так и для врачей. Для снижения циркулирующих концентраций кортизола может потребоваться неоднократное хирургическое лечение, в том числе двусторонняя адреналэктомия или лучевая терапия, которые сопряжены со значительными рисками. Медикаментозная терапия все активнее применяется перед хирургическим лечением для улучшения общего состояния пациента, уменьшения метаболических эффектов гиперкортицизма и снижения анестезиологического риска. Кроме этого, лекарственная терапия играет важную роль в период ожидания эффекта от лучевой терапии, а также в ней часто нуждаются пациенты, у которых хирургическое лечение не обеспечило полный контроль заболевания.

В будущем лечение синдрома Кушинга может включать в себя комбинированную терапию лекарственными препаратами с разными механизмами действия, например комбинации малых доз пасиреотида и кетоконазола, что позволит увеличить долю пациентов с контролируемым заболеванием и минимумом побочных эффектов от лечения.

Кроме этого, дальнейшее изучение рецепторов и их сигнальных путей в клетках кортикотропином позволит выявить новые перспективы лекарственной терапии болезни Кушинга.

Список сокращений

АКТГ — адренкортикотропный гормон

ДА — агонист дофамина

EGFR — рецептор эпидермального фактора роста

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

LAR — длительное высвобождение

SRL — лиганд соматостатиновых рецепторов

sstr — соматостатиновый рецептор

ТТГ — тиреотропный гормон

СКМ — свободный кортизол мочи

Литература

1. Feelders RA, Hofland LJ: Medical treatment of Cushing's disease // J Clin Endocrinol Metab 2013, 98:425–38.
2. Clayton RN, Raskauskienė 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 // J Clin Endocrinol Metab 2011, 96:632–42.
3. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al: Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement // J Clin Endocrinol Metab 2008, 93:2454–62.
4. Fleseriu M, Loriaux DL, Ludlam WH: Second-line treatment for Cushing's disease when initial pituitary surgery is unsuccessful // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007, 14:323–8.
5. Fleseriu M, Molitch ME, Gross C, et al: A new therapeutic approach in the medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor blockade with mifepristone // Endocr Pract 2013, 19:313–26.
6. Fleseriu M, Petersenn S: Medical management of Cushing's disease: what is the future? Pituitary 2012, 15:330–41.
7. Nieman LK: Update in the medical therapy of Cushing's disease // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013, 20:330–4.
8. Hameed N, Yedinak CG, Brzana J, et al: Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience // Pituitary 2013, 16:452–8.
9. Gadelha MR, Vieira Neto L: Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review // Clin Endocrinol (Oxf) 2014, 80:1–12.
10. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al: A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease // N Engl J Med 2012, 366:914–24.
11. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, et al: Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers // J Clin Endocrinol Metab 2013, 98:3446–53.
12. Shimon I, Rot L, Inbar E: Pituitary-directed medical therapy with pasireotide for a corticotroph macroadenoma: pituitary volume reduction and literature review // Pituitary 2012, 15:608–13.
13. Tritos NA, Biller BMK: Advances in medical therapies for Cushing's syndrome // Discov Med 2012, 13:171–9.
14. Boscaro M, Bertherat J, Findling J, et al: Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: results from a 2-year, Phase II study. Pituitary 2013, [Epub ahead of print].
15. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al: Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand and somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial // J Clin Endocrinol Metab 2009, 94:115–22.
16. Reznik Y, Bertherat J, Borson-Chazot F, et al: Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: experts' proposals on the use of pasireotide // Diabetes Metab 2013, 39:34–41.
17. Targher G: Pasireotide in Cushing's disease // N Engl J Med 2012, 366:2134; author reply 2134–5.
18. Clinical Trials.gov: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pasireotide LAR in Patients With Cushing's Disease [http://clinicaltrials.gov/show/NCT01374906].
19. Pivonello R, Fleseriu M, Guignat L, et al: Patients with Cushing Disease Achieve Normal Urinary Cortisol with LCI699, a Potent 11 β -Hydroxylase Inhibitor: Preliminary Results

from a Multicenter, Proof-of-Concept Study [abstract] // Endocr Rev 2012, 33:OR49–41.

20. Lila AR, Gopal RA, Acharya SV, et al: Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy // Endocr Pract 2010, 16:968–76.
21. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, et al: Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease // Eur J Endocrinol 2010, 163:709–16.
22. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, Andrioli M, et al: Potential role for retinoic acid in patients with Cushing's disease // J Clin Endocrinol Metab 2012, 97:3577–83.
23. Fukuoka H, Cooper O, Ben-Shlomo A, et al: EGFR as a therapeutic target for human, canine, and mouse ACTH-secreting pituitary adenomas // J Clin Invest 2011, 121:4712–21.
24. Carmichael JD, Fleseriu M: Mifepristone: is there a place in the treatment of Cushing's disease? // Endocrine 2013, 44:20–32.
25. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, et al: Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome // J Clin Endocrinol Metab 2012, 97:2039–49.
26. Katznelson L, Loriaux DL, Feldman D, et al: Global clinical response in Cushing's syndrome patients treated with mifepristone // Clin Endocrinol (Oxf) 2011 [Epub ahead of print].
27. Bertagna X, Guignat L: Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery // J Clin Endocrinol Metab 2013, 98:1307–18.
28. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al: Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease // Eur J Endocrinol 2008, 158:91–9.
29. Heyn J, Geiger C, Hinske CL, et al: Medical suppression of hypercortisolemia in Cushing's syndrome with particular consideration of etomidate // Pituitary 2012, 15:117–25.
30. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, et al: Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center // Eur J Endocrinol 2012, 167:473–81.
31. Donadille B, Groussin L, Wainthrop C, et al: Management of Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropic secretion with 1,ortho-1, para'-dichloro-diphenyl-dichloroethane: findings in 23 patients from a single center // J Clin Endocrinol Metab 2010, 95:537–44.
32. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, et al: LCI699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study // J Clin Endocrinol Metab 2013 [Epub ahead of print].
33. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, et al: Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease // Pituitary 2010, 13:123–9.
34. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, et al: Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment. Should we start with cabergoline or ketoconazole? // Pituitary 2013 [Epub ahead of print].
35. Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S, et al: Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome // J Clin Endocrinol Metab 2011, 96:2796–804.
36. Dillard TH, Gultekin SH, Delashaw JB, et al: Temozolomide for corticotroph pituitary adenomas refractory to standard therapy // Pituitary 2011, 14:80–91.