

Роль «старых» фармакологических средств в лечении синдрома Кушинга

Расширенный реферат статьи Ambrogio A.G., Cavagnini F. Role of "old" pharmacological agents in the treatment of Cushing's syndrome // J Endocrinol Invest., 2016, Vol. 39 (9), 957–965.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой.

Несмотря на новые разработки в алгоритме ведения эндогенного гиперкортицизма, лечение синдрома Кушинга (СК) до сих пор является сложной задачей. При отсутствии эффективности оперативного вмешательства или его невозможности, а также при рецидиве «старые» фармакологические средства являются важной альтернативой как в случае АКТГ-зависимого, так и в случае АКТГ-независимого гиперкортицизма. Даже изобретение новых молекул, целенаправленно действующих на секрецию АКТГ, не уменьшило ценность «старых» препаратов, которые продолжают широко применяться и недавно прошли переоценку. В данном обзоре рассматривается роль «старых» фармакологических средств в лечении СК.

Введение

Эндогенный синдром Кушинга (СК) — редкое эндокринное заболевание, обусловленное избыточной продукцией кортизола под воздействием опухоли гипофиза или АКТГ-секретирующей опухоли внегипофизарной локализации или как следствие первичной патологии надпочечников. Заболевание характеризуется большим количеством осложнений и высокой смертностью [1] и, следовательно, нуждается в своевременном лечении. Оперативное вмешательство остается краеугольным камнем лечения гиперкортицизма вне зависимости от его этиологии. В случае отсутствия результата после хирургического вмешательства или развития рецидива возможны варианты дальнейшего лечения, несмотря на серьезные побочные эффекты, являются лучевая терапия или двусторонняя адреналэктомия. Эффективной альтернативой в таких ситуациях представляется медикаментозная терапия. Однако даже с изобретением таких инновационных препаратов, как те, что непосредственно направлены на угнетение продукции АКТГ при болезни Кушинга (БК), медикаментозная терапия эндогенного гиперкортицизма не способна разрешить все проблемы.

Эндокринологическим обществом недавно было опубликовано

клиническое практическое руководство по лечению СК [2], был внимательно пересмотрен алгоритм медикаментозной терапии БК [3] и переоценено применение блокаторов стероидогенеза и глюкокортикоидных рецепторов при гиперкортизолемии [4, 5]. В создавшейся обстановке «старые» средства продолжают использоваться в клинической практике и становятся предметом изучения с участием большего количества пациентов с целью лучшего понимания их фармакологических профилей. В зависимости от механизма действия препараты для лечения СК подразделяются на блокаторы стероидогенеза, средства, воздействующие на секрецию АКТГ, и антагонисты глюкокортикоидных рецепторов. В данном обзоре будут рассмотрены причины продолжающегося использования «старых» препаратов в лечении эндогенного гиперкортицизма.

Блокаторы стероидогенеза

Кетоконазол

Этот противогрибковый препарат применяется в лечении СК «off label» с 1980-х гг. Эффект кетоконазола обусловлен взаимодействием с ферментами, участвующими в синтезе кортизола из холестерина [6]. Данные о действии препарата на гипоталамо-гипофизарном

уровне [7] не подтвердились в последующих исследованиях. В настоящее время нет проспективных клинических исследований об использовании кетоконазола при СК, а имеющиеся данные получены в результате ретроспективного анализа. В одной из первых работ, опубликованной в 1991 г., сообщалось о 93 % ответа на лечение кетоконазолом 28 пациентов с БК [8]. В скором времени после начала лечения наблюдалось значительное снижение уровня свободного кортизола мочи, что сохранялось на протяжении всего периода применения кетоконазола. Также сообщалось об уменьшении и в некоторых случаях — об исчезновении таких клинических признаков гиперкортицизма, как сахарный диабет, гипертензия и гипокальциемия, параллельно с улучшением общего самочувствия. В представленных случаях до лечения кетоконазолом пациентам была предложена лучевая терапия. Таким образом, полученные результаты могут считаться блестящими. Позднее, во французском многоцентровом исследовании были обобщены данные двух сотен пациентов с БК. Авторы пришли к выводу о высокой эффективности кетоконазола в лечении гиперкортицизма [9]. Действительно, почти у 50 % пациентов произошла нормализация уровня свободного кортизола в моче (средняя применяе-

мая доза кетоконазола составила 600 мг), а у 25 % наблюдалось его как минимум 50 % снижение. В результате предоперационного лечения уменьшилась выраженность артериальной гипертензии, диабета и гипокалиемии, снизив, таким образом, риск хирургического вмешательства. Надпочечниковая недостаточность наблюдалась в менее 7 % случаев, но около 20 % пациентов вынуждены были прекратить лечение кетоконазолом вследствие побочных эффектов, в основном со стороны печени и желудочно-кишечного тракта. Случаев фатального гепатита не было, однако сообщалось как о незначительном (менее 5-кратного превышения верхнего значения референсного диапазона), так и о выраженном (более 5-кратного превышения верхнего значения референсного диапазона) повышении уровней печеночных трансаминаз, но достоверно нестойком в большинстве случаев. Следует отметить, что надпочечниковая недостаточность возникла у 5 % пациентов при приеме кетоконазола в дозе от 400 до 1200 мг. Результаты французского исследования сопоставимы с данными английской литературы, свидетельствуя о 60 % случаев нормализации уровня свободного кортизола мочи [4].

Кетоконазол является единственным препаратом, одобренным Европейским агентством лекарственных средств для лечения СК любой этиологии, что безусловно приведет к возобновлению активного применения этого «старого» препарата. Следует заметить, что при СК в настоящее время проходит испытания нестероидный, т.е. лишь 2S4R-энантиомер, кетоконазола.

В целом кетоконазол — востребованное при лечении СК медикаментозное средство, хотя в большинстве случаев является кратковременной мерой. Лечение кетоконазолом должно быть индивидуальным. Обычно требуется несколько недель титрации дозы для коррекции гиперкортизолемии. Эффективная доза варьирует от 200 до 1200 мг в день в зависимости от формы эндогенно-

го гиперкортицизма. Степень абсорбции из желудочно-кишечного тракта варьирует и увеличивается в кислой среде [10]. Следовательно, его концентрация в крови может быть снижена у пациентов с ахлоргидрией или принимающих антациды, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы. Наиболее частым и потенциально тяжелым побочным эффектом является гепатотоксичность. Несмотря на то что в большинстве случаев повышение активности печеночных трансаминаз незначительное и снижается после отмены препарата, необходимо тщательное наблюдение за их уровнем. Надпочечниковая недостаточность развивается редко. После длительного применения препарата у пациентов с БК на электрокардиограмме не регистрировалось никакого негативного влияния на величину интервала QT [11]. В заключение, в связи с эмбриотоксичностью и тератотоксичностью по данным исследований на животных кетоконазол противопоказан при беременности. Тем не менее описано несколько благоприятных исходов при незапланированных беременностях [12].

Митотан (o,p'-DDD)

Митотан, также известный как o,p'-DDD, является пероральным цитостатиком, в основном используемым в лечении аденокортикальной карциномы. Помимо аденолитического действия митотан блокирует некоторые этапы биосинтеза стероидов в надпочечниках и может оказывать угнетающий эффект на опухолевые кортикотрофы [13]. В отличие от других блокаторов стероидогенеза действие митотана отсрочено во времени, что ограничивает его применение при тяжелых формах СК, когда необходимы срочные меры. Исследования, опубликованные более 30 лет назад, свидетельствовали о клинической и биохимической ремиссии у около 80 % пациентов с БК, получавших небольшие дозы митотана и подвергшихся облучению гипофиза [14]. Однако у 50–60 % из них слу-

чился рецидив, и потребовалась дополнительная доза радиации и курс приема препарата. По результатам недавнего ретроспективного исследования с участием 66 пациентов с БК, не подвергавшихся лучевой терапии, приблизительно через 6 месяцев терапии митотаном (средняя дневная доза 2,6 г) у 70 % отмечалась длительная нормализация уровня свободного кортизола в моче [15]. Митотан был отменен у 15 % пациентов в связи с низкой эффективностью, несмотря на 50 % снижение уровня свободного кортизола в моче, и у 13 % пациентов в связи с побочными эффектами, в том числе желудочно-кишечными и неврологическими симптомами. Хотя митотан обладает аденолитическими свойствами, возобновление симптомов гиперкортизолемии произошло у некоторых пациентов с среднем через год после прекращения его приема. В то время как в случае аденокортикальной карциномы необходимая концентрация митотана в плазме составляет около 14–20 мг/л, для подавления избыточной секреции кортизола при БК достаточно более низкой концентрации, т.е. ±8 мг/л. При ежедневном приеме небольшой дозы митотана возможно контролировать секрецию кортизола в течение 10 лет у пациентов с комплексом Карни и СК [16]. Митотан одобрен для применения при карциноме надпочечников, как секретирующей гормоны, так и гормонально-неактивной, а также при тяжелом СК в нескольких странах. Для оценки эффективности и безопасности митотана следует оценивать уровень свободного кортизола в моче или сыворотке крови [17], так как при его применении повышается уровень белка, связывающего кортизол [18], приводя к ложному повышению уровня общего кортизола в сыворотке. Митотан влияет на метаболизм синтетических глюкокортикоидов, вызывая необходимость увеличения заместительной дозы [19]. Также часто возникает повышение уровня холестерина и триглицеридов. Нежелательные эффекты со стороны желудочно-

кишечного тракта, нервной системы, органов кровотока и печени являются дозозависимыми и обычно обратимы при снижении дозы препарата или прекращении его приема. Благодаря липофильным свойствам митотан может депонироваться в жировой ткани [20], оказывая эффект в течение длительного времени. Данные о влиянии митотана на репродуктивную функцию и исход беременности ограничены. Таким образом, следует тщательно взвешивать риск и пользу при лечении женщин, которые планируют беременность или уже беременны.

Метирапон

Метирапон применяется для оценки функции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и лечения СК. Препарат доступен в Великобритании и Италии, но не во всех европейских странах. Метирапон блокирует фермент 11- β -гидроксилазу (CYP11B1), участвующий в последнем этапе биосинтеза кортизола [21]. Это приводит к быстрому снижению уровня кортизола, увеличению концентрации его предшественников и активации биосинтеза андрогенов и альдостерона. Для терапевтических целей метирапон применяется перорально в дозах, которые варьируют от 250 мг дважды или трижды в день до максимума 6 г в день. Недавно были получены новые результаты большого ретроспективного исследования с участием 164 пациентов с различными формами СК из 13 центров в Великобритании, получавших монотерапию метирапоном в течение последних 25 лет [22]. В целом более чем у 80 % пациентов уровень кортизола в сыворотке снизился, а более 50 % достигли эуортизолемии, т.е. уровень кортизола в крови в утреннее время суток у них составлял не более 331 нмоль/л (12 мкг/дл), а кривая среднего суточного уровня сывороточного кортизола — 150–300 нмоль/л (10,9 мкг/дл). Побочные эффекты, в основном слабые желудочно-кишечные расстройства, возникали в 25 % случаев обычно в течение первых двух недель после начала терапии или увеличения дозы пре-

парата. Недостатком проведенного исследования было определение только уровня сывороточного кортизола для оценки биохимической активности. При оценке уровня свободного кортизола в моче биохимический контроль на метирапоне был достигнут лишь в 57 % случаев с участием 23 пациентов с БК без предшествующей лучевой терапии, а клиническое улучшение произошло в 46 % [23]. Побочные эффекты метирапона обусловлены накоплением предшественников андрогенов и альдостерона, что приводит к гирсутизму, акне, гипертензии и отекам. Следует уделять особое внимание оценке гипокортицизма, так как его лабораторная диагностика затруднена взаимодействием повышенного уровня 11-дезоксикортизола с кортизолом в ходе иммунологического анализа [24]. Следовательно, рекомендовано использовать метод жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Касательно применения метирапона при беременности, результаты успешного лечения нескольких женщин не обнаружили его тератогенного воздействия на плод [25]. Однако на фоне данной терапии повышается вероятность гипертензии и развития преэклампсии.

Новым ингибитором 11- β -гидроксилазы (CYP11B1) и 18-гидроксилазы (CYP11B2), похожим на метирапон, является LCI699. По результатам предварительного пилотного исследования с участием 12 пациентов с БК, получавших LCI699 в дозе 4–100 мг в сутки, препарат привел к нормализации уровня свободного кортизола в моче в 11 случаях [26]. В настоящее время продолжаются более крупные исследования с использованием данного препарата.

Этомидат

Этомидат является кратковременным внутривенным анестетиком, применяющимся с 1970-х гг., у которого имеется дополнительный важный эффект снижения уровня кортизола [27]. В самом деле, при инфузии низких негипнотических

доз (2,5 мг/ч или 0,3 мг/кг/ч) в течение 36 часов было отмечено быстрое снижение уровня сывороточного кортизола, сохраняющееся таковым до окончания инфузии [28]. Подавление секреции кортизола, в основном за счет блокирования 11- β -гидроксилазы (CYP11B1) и в меньшей степени — 17-гидроксилазы (CYP17A1) и 20,22 десмолазы (CYP11A1) [29], особенно необходимо для быстрого устранения гиперкортизолемии в случае тяжелого СК, например при развитии психоза или сепсиса. Недавно препарат был внесен в протокол лечения СК в ургентной ситуации [30]. Сообщалось также о длительном контроле уровня кортизола у некоторых пациентов. В особенности следует отметить случай молодой женщины с эктопированным СК с неизвестным первичным очагом, которой этомидаат вводился в течение 5 месяцев при отсутствии выраженных побочных эффектов [31]. Частичная блокада стероидогенеза у этой пациентки сохранялась в течение 14 дней после прекращения введения этомидаата, вероятно за счет липофильных свойств препарата и его депонирования в жировой ткани.

Другие блокаторы стероидогенеза

Аминоглутетимид — ингибитор отщепления боковой цепи холестерина, 11- β -гидроксилазы (CYP11B1) и 18-гидроксилазы (CYP11B2) [32], и трилостан — ингибитор 17- β -гидроксистероид-дегидрогеназы, 3- β -гидроксистероид-дегидрогеназы (3- β -HSD) и 17- α -гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17) [33], использовались в прошлом при лечении СК, но применяются намного реже в настоящее время в связи с их неудовлетворительным фармакологическим профилем.

Средства, направленные на секрецию АКТГ

Дофаминергические лекарства: бромокриптин и каберголин

Попытки применять дофаминергические средства при БК и синдроме Нельсона были предприняты еще в начале 1970-х гг. и возобновились в последнее время в связи с

появлением новых препаратов. Бромкриптин — кратковременно действующий агонист D₂-дофаминовых рецепторов (D₂R), первым был использован при СК [34]. По некоторым имеющимся данным, пациенты с аденоматозной гиперплазией кортикотрофов промежуточной доли гипофиза лучше отвечали на применение дофаминергических средств, чем пациенты с кортикотропиномами [35]. Однако гипотеза о существовании двух различных типов БК с различной чувствительностью к агонистам дофаминовых рецепторов не была подтверждена в последующих исследованиях [36]. Ежемесячное внутримышечное введение 50 мг бромкриптина у пациентов с БК не привело к устранению гиперкортицизма [37], тогда как ежедневный пероральный прием препарата вызывал клиническое и биохимическое улучшение в некоторых случаях [38]. У 6 пациентов с БК применялась высокая (35 мг и более, вплоть до 55 мг) дневная доза бромкриптина, клиническое и биохимическое улучшение достигнуто лишь у троих из них [39]. Среди пациентов, оказавшихся чувствительными к препарату, отмечен феномен ускользания, и долговременный эффект наблюдался лишь в редких случаях [40].

После отказа от применения «старых» агонистов дофаминовых рецепторов дофаминергические средства пережили свое возрождение с появлением каберголина — длительно действующего агониста D₂R, используемого в лечении пролактин-секретирующих аденом. Обнаружение экспрессии D₂R в практически 80 % гипофизарных и эктопических АКТГ-секретирующих опухолях в совокупности с данными о блокировании секреции АКТГ в D₂R позитивных опухолях в присутствии каберголина позволило начать исследования по его применению в лечении БК. Действительно, у 8 из 20 (40 %) пациентов с кортикотропиномами, экспрессирующими D₂R, наблюдалась продолжительная нормализация уровня свободного кортизола в моче в течение 24 месяцев лечения на фоне недельной

дозы каберголина до 7 мг. Согласно результатам более позднего проспективного исследования у 5 из 18 пациентов с БК достигнута нормализация уровня кортизола сыворотки в вечернее время или в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона или в обоих тестах на фоне приема каберголина в средней дозе 3,6 мг в неделю [41]. Также сообщалось о нормализации уровня свободного кортизола в моче у 3 из 12 пациентов (25 %) с БК на фоне 6-месячной терапии каберголином в дозе вплоть до 3 мг в неделю [42]. По аналогии с этим в ретроспективном анализе была показана нормализация уровня свободного кортизола мочи у 11 из 30 пациентов (36,6 %) при приеме каберголина в дозе до 6 мг в неделю [43]. У 9 из ответивших на лечение пациентов сохранялась ремиссия на протяжении в среднем 37 месяцев терапии. Сообщалось также о двух случаях ускользания от лечения через два и пять лет полной ремиссии. Таким образом, результаты применения каберголина у 80 пациентов по настоящее время, хотя и не блестящие, но позволяют ожидать долговременный контроль уровня кортизола у приблизительно 30 % пациентов, в некоторых случаях — до нескольких лет [41–43]. Необходимо наблюдение за состоянием клапанного аппарата сердца в связи с небольшим риском регургитации [44]. Кроме того, разрабатываются новейшие аналоги каберголина, направленные на повышение сердечно-сосудистой безопасности [45].

Аналоги соматостатина

Изучение терапевтического потенциала аналогов соматостатина в лечении СК началось в 1970-х гг. и до сих пор является предметом интереса. Результаты первых исследований свидетельствовали о том, что соматостатин и синтетический агонист рецепторов 2 подтипа соматостатина, т.е. октреотид, блокируют секрецию АКТГ при синдроме Нельсона [46] и эктопированном СК [47]. Напротив, октреотид оказался неэффективен при БК [48], возможно, вследствие

негативного влияния глюкокортикоидов на 2 подтип рецепторов соматостатина на кортикотрофах [49]. Комбинированное лечение октреотидом и кетоконазолом было эффективно у трех из четырех пациентов с тяжелой БК [50], однако этот результат не был повторен в последующих исследованиях. В недавних исследованиях осуществлялись попытки расширить показания к применению октреотида, связывающегося с рецепторами соматостатина 2, 3 и 5 подтипов, при эндогенном гиперкортицизме. Оценивались его эффекты у пациентов с первичной пигментной узловой гиперплазией надпочечников, формы АКТГ-независимого гиперкортицизма, характеризующегося экспрессией большинства соматостатиновых рецепторов в узловых образованиях. Однако у 10 пациентов однократная подкожная инъекция 100 мкг октреотида не привела к существенному изменению секреции кортизола [51].

Данные об экспрессии рецепторов соматостатина 5 подтипа в большинстве кортикотропином человека и их резистентность к негативному влиянию глюкокортикоидов привели к разработке новых аналогов соматостатина, а именно пасиреотида, связывающегося с рецепторами соматостатина 1, 2, 3 и обладающего максимальным сродством к рецепторам 5 подтипа [52]. Действительно, долговременное введение пасиреотида вдвое снизило суточную экскрецию свободного кортизола с мочой у 40 % пациентов и привело к нормализации его уровня в крови приблизительно у 20 % [53]. Среди неблагоприятных явлений были не только типичные для аналогов соматостатина желудочно-кишечные симптомы и конкременты желчного пузыря, но и ассоциированные с гиперкалиемией события, которые возникали более чем у 70 % пациентов. В 2012 г. Европейское агентство лекарственных средств одобрило пасиреотид (Сигнифор) для лечения БК в случае отсутствия результата после хирургического вмешательства или невозможности проведения операции.

Темозоломид

Темозоломид — алкилирующий препарат, разработанный 30 лет назад и в основном применяющийся для адъювантной терапии глиом и в меньшей степени — при злокачественных нейроэндокринных опухолях. Его цитотоксический эффект опосредуется метаболитами, которые метилируют ДНК в различных позициях. Метилирование в 6 позиции гуанина приводит к увеличению ДНК аддуктов и последующим изменениям репликации ДНК и апоптозу опухолевых клеток. Эффективность препарата определяется активностью восстанавливающего ДНК фермента 6-метил-гуанин-ДНК-метилтрансферазы (МГМТ), который может обратить алкирирование. Существуют экспериментальные данные о том, что низкий уровень экспрессии МГМТ может обуславливать лучший ответ на темозоломид [54]. Добавление ингибиторов метаболизма фолатов, таких как пириметамин или метотрексат, обеспечивает синергический эффект [55].

Темозоломид был представлен в качестве препарата для лечения агрессивных опухолей гипофиза (аденом и карцином) 10 лет назад. Однако доступные на сегодняшний день свидетельства основываются на анекдотичных случаях или малом количестве пациентов. Тем не менее обзор литературы показывает, что препарат, введенный перорально в стандартной дозе 150–200 мг/м² в день в течение 5 дней каждые 4 недели, является эффективным [54]. Он на самом деле обеспечивает клинический и радиологический результат в случае порядка 60 % АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза, 73 % пролактином и 40 % гормонально-неактивных аденом гипофиза. По данным другого обзора темозоломид показал благоприятный эффект в отношении 69 % карцином гипофиза [55]. Наконец, в недавнем итальянском исследовании сообщалось о результатах лечения 31 пациента, 25 из которых имели аденомы, а 6 — карциномы гипофиза. Препарат вводился перорально в начальной дозе 150 мг/м² в день в течение 5 дней каждые

4 недели с последующим удвоением дозы со второго месяца лечения при отсутствии значительного токсического воздействия. Терапия, продолжающаяся максимально в течение 12 месяцев, подтвердила свою эффективность у 25 пациентов (80,6 %), демонстрирующих ремиссию заболевания, против 6 пациентов (19,4 %), у которых отмечался продолжающийся рост опухоли. В течение периода наблюдения длительностью в среднем 43 месяца двухлетнее отсутствие признаков прогрессирования заболевания и продолжительность контроля за болезнью составили 47,7 и 59,1 % соответственно [57]. Таким образом, темозоломид является эффективной «терапией отчаяния» при агрессивных опухолях гипофиза, не отвечающих на стандартные варианты лечения.

Антагонисты глюкокортикоидных рецепторов

Мифепристон

Мифепристон, также известный как RU-486, является единственным доступным в настоящее время препаратом, обладающим антиглюкокортикоидным эффектом. Мифепристон — сильный конкурентный антагонист 2 типа глюкокортикоидных и прогестероновых рецепторов. Эффекты являются дозозависимыми, а блокада глюкокортикоидных рецепторов происходит при применении больших доз, чем те, что требуются для связывания прогестероновых рецепторов [58]. Следует заметить, что мифепристон имеет очень длинный период полувыведения в сравнении с другими стероидами и сродство к глюкокортикоидным рецепторам в 4 раза выше, чем у дексаметазона [59], и в 18 раз выше, чем у кортизола [60]. Клиническая эффективность мифепристона при лечении СК первоначально была продемонстрирована в 1985 г. у пациента с эктопической продукцией АКТГ, у которого пероральный прием препарата в увеличивающейся до 20 мг/кг дозе привел к исчезновению клинических признаков ги-

перкортицизма [61]. Позже было проведено открытое проспективное исследование с участием 50 пациентов с резистентным к лечению СК различной этиологии, в основном обусловленным заболеванием гипофиза (86 %) [62]. Начальная доза препарата 300 мг в день была постепенно увеличена до 1200 мг в день в зависимости от клинической эффективности. Улучшение течения сахарного диабета и снижение диастолического артериального давления, т.е. двух первичных конечных точек исследования, наблюдалось у 60 и 38 % пациентов соответственно. Более того, *post hoc*-анализ вторичных конечных точек, включая гомеостаз глюкозы, артериальное давление, липидный профиль, вес и состав тела, внешний вид, силу, нейрофизиологический статус и качество жизни в целом, также выявил клиническое улучшение у 88 % пациентов [63] без значительной связи между увеличением дозы препарата и нежелательными явлениями [64]. Несмотря на отсутствие обоснования, имело место половое различие в эффективности препарата, выражающееся в более быстром ответе на лечение у мужчин. Введение мифепристона также оказалось действенным у некоторых пациентов в педиатрии [65].

В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. FDA) одобрило применение мифепристона у пациентов с эндогенным СК, сахарным диабетом 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе, которые не являются кандидатами на операцию или у которых не было результата от хирургического лечения. Результаты длительного наблюдения по эффективности и безопасности мифепристона при СК до сих пор отсутствуют.

Несмотря на редкую встречаемость, надпочечниковая недостаточность и гипокалиемия заявлены как самые тяжелые последствия применения мифепристона [62]. В то время как сывороточный уровень кортизола остается повышенным и может даже увеличить

ся в период лечения [66], не существует надежных маркеров как для биохимического контроля результата лечения, так и для предупреждения развития острой надпочечниковой недостаточности. Возникновение последнего необходимо тщательно избегать ввиду того, что в таком случае состояние будет трудно устранить введением глюкокортикоидов. Действительно, необходимо длительное введение глюкокортикоидов после отмены мифепристана для преодоления его блокирующего действия на глюкокортикоидные рецепторы [67]. Повышенный уровень кортизола может привести к выраженной гипокалиемии и/или гипертензии в результате гиперактивации минералокортикоидных рецепторов [68]. Помимо этого, у женщин, принимающих мифепристон, может возникнуть маточное кровотечение из-за утолщения эндометрия в связи с антипростагленным эффектом препарата [62]. Наконец, из-за риска развития лекарственной токсичности мифепристон должен с осторожностью назначаться с препаратами, являющимися субстратами CYP3A или CYP2C, как, например, симвастатин, циклоспорин, фентанил, ципрофлоксацин, нестероидные противовоспалительные средства и варфарин. В общей сложности, в связи с быстрым началом действия, мифепристон может быть особенно полезен при кризе гиперкортицизма, ассоциированном с таким тяжелым клиническим проявлением, как психоз.

Комбинированная терапия

Комбинированное применение вышеуказанных препаратов может увеличить и ускорить терапевтический эффект в случаях тяжелого гиперкортицизма и снизить дозу каждого из препаратов для улучшения их переносимости. Так, добавление кетоконазола позволило нормализовать уровень свободного кортизола мочи у 6 из 9 пациентов с БК, не демонстрирующих полного ответа на лечение каберголином [42]. Последовательность назначения препаратов изучалась другими исследователями, которые получили аналогичный результат с участием небольшого количества пациентов, добавляя каберголин к кетоконазолу [69]. Подобным образом одновременное введение митотана, метирапона и кетоконазола 11 пациентам с АКТГ-зависимым СК привело к быстрому и длительному снижению уровней свободного кортизола мочи, что позволило провести успешную адреналэктомию пятерым из них [70]. Аналогично введение пасиреотида с последовательным добавлением каберголина и кетоконазола при отсутствии достаточного результата привело к нормализации уровня свободного кортизола мочи у 15 из 17 пациентов с БК [71]. Наконец, комбинированное лечение метирапоном и кетоконазолом продемонстрировало способность нормализовать уровень свободного кортизола мочи у 10 из 14 пациентов с эктопической продукцией АКТГ и у 6 из 8 пациентов с адренокортикальной карциномой [72].

Заключение

С момента первого описания Харви Кушингом в 1932 г. [73] были достигнуты значительные успехи в лечении эндогенного гиперкортицизма. В то время как операция остается первой линией лечения, медикаментозная терапия пациентов, у которых не было достигнуто ремиссии заболевания или возник рецидив, до сих пор основывается на применении препаратов, впервые исследованных десятилетиями назад. От некоторых из них, таких как кетоконазол, никогда не отказывались после первоначального внедрения. Применение других, например метирапона, каберголина и мифепристана, проходило переоценку. До разработки веществ, способных удерживать секрецию АКТГ на удовлетворительном уровне, «старые» препараты, обзор которых представлен выше, будут использоваться в ведении пациентов с СК (таблица). Регистрация для применения при СК в Европе и США наконец продемонстрировала значение «старых» препаратов и их дериватов, подчеркивая их пользу после многолетнего применения off-label.

Литература

1. Arnaldi G, Mancini T, Tirabassi G, Trementino L, Boscaro M (2012) Advances in the epidemiology, pathogenesis, and management of Cushing's syndrome complications // J Endocrinol Invest 35: 434–448.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A (2015) Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab 100: 2807–2831. doi: 10.1210/jc.2015-1818.

Таблица. «Старые» препараты, до сих пор применяемые для лечения синдрома Кушинга

Препарат	Доза	Основные побочные эффекты
Блокаторы стероидогенеза		
Кетоконазол	400–1600 мг/сут	Обратимая гепатотоксичность, диспепсические явления, гинекомастия, гипогонадизм у мужчин
Митотан	500–6000 мг/сут	Диспепсические явления, гепатотоксичность, нарушение концентрации внимания и головокружение, гинекомастия, холестаз, гиперлипидемия, увеличение времени кровотечения
Метирапон	500–4000 мг/сут	Гирсутизм, акне, артериальная гипертензия, отеки, диспепсические явления, головокружение, седативный эффект, нефротоксичность
Этомидат	Болюсное введение 0,03 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 0,1 мг/кг/ч	Седативный эффект, нефротоксичность
Препараты, блокирующие секрецию АКТГ		
Каберголин	1–7 мг в неделю	Тошнота, ортостатическая гипотензия, головные боли, вальвулопатия (регуригация) при больших дозах
Темозоломид	150–200 мг/м ² /сут в течение 5 дней каждые 4 недели	Миелотоксичность, тошнота/рвота, утомляемость
Антагонисты глюкокортикоидных рецепторов		
Мифепристон	300–1200 мг/сут	Гипокалиемия, повышение АД, гиперплазия эндометрия, диспепсические явления, трудности при оценке функции надпочечников

3. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A (2015) The treatment of Cushing's disease // *Endocr Rev* 36: 385–486. doi: 10.1210/er.2013-1048.
4. Daniel E, Newell-Price JD (2015) Therapy of endocrine disease: steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome // *Eur J Endocrinol* 172: R263–R280. doi: 10.1530/EJE-14-1014.
5. Fleseriu M, Petersenn S (2015) Medical therapy for Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors and glucocorticoid receptor blockers // *Pituitary* 18: 245–252. doi: 10.1007/s11102-014-0627-0.
6. Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D (1983) Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450-dependent enzymes // *J Clin Invest* 71: 1495–1499.
7. Correa-Silva SR, Nascif SO, Molica P, Sa LB, Vieira JG, Lengyel AM (2010) Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) responsiveness to ghrelin increases after 6 months of ketoconazole use in patients with Cushing's disease: comparison with GH-releasing peptide-6 (GHRP-6) // *Clin Endocrinol (Oxf)* 72: 70–75. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03618.x.
8. Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, Mantero F, Ziliotto D (1991) Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients // *Clin Endocrinol (Oxf)* 35: 347–352.
9. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T (2008) Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease // *Eur J Endocrinol* 158: 91–99. doi: 10.1530/EJE-07-0514.
10. Chin TW, Loeb M, Fong IW (1995) Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole // *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1671–1675.
11. De Martin M, Toja PM, Goulene K, Radaelli P, Cavagnini F, Stramba-Badiale M, Pecori Giraldi F (2015) No untoward effect of long-term ketoconazole administration on electrocardiographic QT interval in patients with Cushing's disease // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. doi: 10.1111/bcpt.12490.
12. Costenaro F, Rodrigues TC, de Lima PB, Rusczyk J, Rollin G, Czepielewski MA (2015) A successful case of Cushing's disease pregnancy treated with ketoconazole // *Gynecol Endocrinol* 31: 176–178. doi: 10.3109/09513590.2014.995615.
13. Gentilin E, Tagliati F, Terzolo M, Zoli M, Lapparelli M, Minoia M, Ambrosio MR, Degli Uberti EC, Zatelli MC (2013) Mitotane reduces human and mouse ACTH-secreting pituitary cell viability and function // *J Endocrinol* 218: 275–285. doi: 10.1530/JOE-13-0210.
14. Schteingart DE, Tsao HS, Taylor CI, McKenzie A, Victoria R, Therrien BA (1980) Sustained remission of Cushing's disease with mitotane and pituitary irradiation // *Ann Intern Med* 92: 613–619.
15. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, Abbas H, Legmann P, Bertagna X, Bertherat J (2012) Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center // *Eur J Endocrinol* 167: 473–481. doi: 10.1530/EJE-12-0358.
16. Campo MR, Lamacchia O, Farese A, Conserva A, Pica G, Grilli G, Cignarelli M (2015) Mitotane and Carney complex: ten years follow-up of a low-dose mitotane regimen inducing a sustained correction of hypercortisolism // *Hormones (Athens)* 14: 300–304. doi: 10.14310/horm.2002.1514.
17. Alexandraki KI, Kaltsas GA, le Roux CW, Fassnacht M, Ajodha S, Christ-Crain M, Akker SA, Drake WM, Edwards R, Allolio B, Grossman AB (2010) Assessment of serum-free cortisol levels in patients with adrenocortical carcinoma treated with mitotane: a pilot study // *Clin Endocrinol (Oxf)* 72: 305–311. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03631.x.
18. Nader N, Raverot G, Emptoz-Bonneton A, Dechaud H, Bonnay M, Baudin E, Pugeat M (2006) Mitotane has an estrogenic effect on sex hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in humans // *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2165–2170.
19. Robinson BG, Hales IB, Henniker AJ, Ho K, Luttrell BM, Smees IR, Stiel JN (1987) The effect of α , β -DDD on adrenal steroid replacement therapy requirements // *Clin Endocrinol (Oxf)* 27: 437–444.
20. Touitou Y, Moolenaar AJ, Bogdan A, Auzéby A, Luton JP (1985) α , β -DDD (mitotane) treatment for Cushing's syndrome: adrenal drug concentration and inhibition in vitro of steroid synthesis // *Eur J Clin Pharmacol* 29: 483–487.
21. Coppage WS Jr, Island D, SMITH M, Liddle GW (1959) Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a chemical inhibitor of 11 beta-hydroxylation // *J Clin Invest* 38: 2101–2110. doi: 10.1172/JCI103988.
22. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, Chortis V, Cuthbertson DJ, Daoussi C, Rajeev SP, Davis J, Cheer K, Drake W, Gungunhan K, Grossman A, Gurnell M, Powelson AS, Karavitaki N, Hugué I, Kearney T, Mohit K, Meeran K, Hill N, Rees A, Lansdown AJ, Trainer PJ, Minder AH, Newell-Price J (2015) Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's Syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients // *J Clin Endocrinol Metab*. doi: 10.1210/jc.2015-2616.
23. Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodríguez J, Webb SM (2012) A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome // *Clin Endocrinol (Oxf)* 77: 735–742. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04424.x.
24. Owen LJ, Halsall DJ, Keevil BG (2010) Cortisol measurement in patients receiving metyrapone therapy // *Ann Clin Biochem* 47: 573–575. doi: 10.1258/acb.2010.010167.
25. Lim WH, Torpy DJ, Jeffries WS (2013) The medical management of Cushing's syndrome during pregnancy // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 168: 1–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.015.
26. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, Zhang Y, Robinson P, Taylor A, Watson CE, Maldonado M, Hamrahian AH, Boscaro M, Biller BM (2014) LCI699, a potent 11beta-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study // *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1375–1383. doi: 10.1210/jc.2013-2117.
27. Allolio B, Stuttmann R, Leonhard U, Fischer H, Winkelmann W (1984) Adrenocortical suppression by a single induction dose of etomidate // *Klin Wochenschr* 62: 1014–1017.
28. Allolio B, Schulte HM, Kaulen D, Reincke M, Jaurisch-Hancke C, Winkelmann W (1988) Nonhypnotic low-dose etomidate for rapid correction of hypercortisolemia in Cushing's syndrome // *Klin Wochenschr* 66: 361–364.
29. Weber MM, Lang J, Abedinpour F, Zeilberger K, Adelman B, Engelhardt D (1993) Different inhibitory effect of etomidate and ketoconazole on the human adrenal steroid biosynthesis // *Clin Invest* 71: 933–938.
30. Soh LM, Gunganah K, Akker SA, Jones P, Khachi H, Dodzo K, Drake WM (2012) Etomidate in the emergency management of hypercortisolemia // *Eur J Endocrinol* 167: 727–728. doi: 10.1530/EJE-12-0698 (author reply 729).
31. Krakoff J, Koch CA, Calis KA, Alexander RH, Nieman LK (2001) Use of a parenteral propylene glycol-containing etomidate preparation for the long-term management of ectopic Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4104–4108. doi: 10.1210/jcem.86.9.7870.
32. Misbin RI, Canary J, Willard D (1976) Aminoglutethimide in the treatment of Cushing's syndrome // *J Clin Pharmacol* 16: 645–651.
33. Engelhardt D, Weber MM (1994) Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors // *J Steroid Biochem Mol Biol* 49: 261–267.
34. Lamberts SW, Klijn JG, de Quijada M, Timmermans HA, Uitterlinden P, de Jong FH, Birkenhager JC (1980) The mechanism of the suppressive action of bromocriptine on adrenocorticotropin secretion in patients with Cushing's disease and Nelson's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 51: 307–311. doi: 10.1210/jcem-51-2-307.
35. Lamberts SW, de Lange SA, Stefanko SZ (1982) Adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas originate from the anterior or the intermediate lobe in Cushing's disease: differences in the regulation of hormone secretion // *J Clin Endocrinol Metab* 54: 286–291. doi: 10.1210/jcem-54-2-286.
36. McNicol AM, Teasdale GM, Beastall GH (1986) A study of corticotroph adenomas in Cushing's disease: no evidence of intermediate lobe origin // *Clin Endocrinol (Oxf)* 24: 715–722.
37. Invitti C, De Martin M, Danesi L, Cavagnini F (1995) Effect of injectable bromocriptine in patients with Cushing's disease // *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 103: 266–271. doi: 10.1055/s-0029-1211361.
38. de Pinho MO, Antunes RC, Lima MB, Francalanci CC, Franco S (1984) Cushing's disease: clinical and laboratory response to bromocriptine therapy // *J Endocrinol Invest* 7: 585–588. doi: 10.1007/BF03349490.
39. Mercado-Asis LB, Yasuda K, Murayama M, Mune T, Morita H, Miura K (1992) Beneficial effects of high

- daily dose bromocriptine treatment in Cushing's disease // *Endocrinol Jpn* 39: 385–395.
40. Atkinson AB, Kennedy AL, Sheridan B (1985) Six year remission of ACTH-dependent Cushing's syndrome using bromocriptine // *Postgrad Med J* 61: 239–242.
 41. Lila AR, Gopal RA, Acharya SV, George J, Sarathi V, Bandgar T, Menon PS, Shah NS (2010) Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy // *Endocr Pract* 16: 968–976. doi: 10.4158/EP10031.OR.
 42. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, Arruda MJ, Arachata CM, E Silva LM, R Agra, Pontes L, Montenegro L, Albuquerque JL, Canadas V (2010) Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease // *Pituitary* 13: 123–129. doi: 10.1007/s1102-009-0209-8.
 43. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beaugard H, Bruno OD, Lacroix A (2010) Cabergoline monotherapy in the longterm treatment of Cushing's disease // *Eur J Endocrinol* 163: 709–716. doi: 10.1530/EJE-10-0382.
 44. Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri L, Priscitelli P, Colao A (2015) Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders // *Endocrinol Metab Clin North Am* 44: 89–97. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.007.
 45. Dosa PI, Ward T, Walters MA, Kim SW (2013) Synthesis of novel analogs of cabergoline: improving cardiovascular safety by removing 5-HT_{2B} receptor agonism // *ACS Med Chem Lett* 4: 254–258. doi: 10.1021/ml3003814.
 46. Tyrrell JB, Lorenzi M, Gerich JE, Forsham PH (1975) Inhibition by somatostatin of ACTH secretion in Nelson's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 40: 1125–1127. doi: 10.1210/jcem-40-6-1125.
 47. Invitti C, de Martin M, Brunani A, Piolini M, Cavagnini F (1990) Treatment of Cushing's syndrome with the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 (sandostatin) // *Clin Endocrinol (Oxf)* 32: 275–281.
 48. Lamberts SW, Uitterlinden P, Klijn JM (1989) The effect of the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 on ACTH secretion in Nelson's syndrome and Cushing's disease // *Acta Endocrinol (Copenh)* 120: 760–766.
 49. Stalla GK, Brockmeier SJ, Renner U, Newton C, Buchfelder M, Stalla J, Muller OA (1994) Octreotide exerts different effects in vivo and in vitro in Cushing's disease // *Eur J Endocrinol* 130: 125–131.
 50. Vignati F, Loli P (1996) Additive effect of ketoconazole and octreotide in the treatment of severe adrenocorticotropin-dependent hypercortisolism // *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2885–2890. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768846.
 51. Bram Z, Xekouki P, Louisset E, Keil MF, Avgeropoulos D, Giatzakis C, Nesterova M, Sinaii N, Hofland LJ, Cherqaoui R, Lefebvre H, Stratakis CA (2014) Does somatostatin have a role in the regulation of cortisol secretion in primary pigmented nodular adrenocortical disease (ppnad)? A clinical and in vitro investigation // *J Clin Endocrinol Metab* 99: E891–E901. doi: 10.1210/jc.2013-2657.
 52. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, de Herder WW, Beckers A, Lamberts SW (2005) The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5 // *Eur J Endocrinol* 152: 645–654.
 53. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM, Pasireotide B2305 Study Group (2012) A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease // *N Engl J Med* 366: 914–924. doi: 10.1056/NEJMoa1105743.
 54. McCormack AI, Wass JA, Grossman AB (2011) Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status // *Eur J Clin Invest* 41: 1133–1148. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02520.x.
 55. Dai C, Zhang B, Liu X, Guo K, Ma S, Cai F, Yang Y, Yao Y, Feng M, Bao X, Deng K, Jiao Y, Wei Z, Junji W, Xing B, Lian W, Wang R (2013) Pyrimethamine sensitizes pituitary adenomas cells to temozolomide through cathepsin B-dependent and caspase-dependent apoptotic pathways // *Int J Cancer* 133: 1982–1993. doi: 10.1002/ijc.28199.
 56. Liu JK, Patel J, Eloy JA (2015) The role of temozolomide in the treatment of aggressive pituitary tumors // *J Clin Neurosci* 22: 923–929. doi: 10.1016/j.jocn.2014.12.007.
 57. Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, Ceccato F, Curto L, De Marinis L, Iacovazzo D, Lombardi G, Mantovani G, Mazza E, Minniti G, Nizzoli M, Reni M, Scaroni C (2016) Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas // *J Neurooncol* 126: 519–525. doi: 10.1007/s11060-015-1991-y.
 58. Chrousos GP, Laue L, Nieman LK, Kawai S, Udelsman RU, Brandon DD, Loriaux DL (1988) Glucocorticoids and glucocorticoid antagonists: lessons from RU 486 // *Kidney Int Suppl* 26: S18–S23.
 59. Heikinheimo O, Kontula K, Croxatto H, Spitz I, Luukkainen T, Lahteenmaki P (1987) Plasma concentrations and receptor binding of RU 486 and its metabolites in humans // *J Steroid Biochem* 26: 279–284.
 60. Sartor O, Cutler GB Jr (1996) Mifepristone: treatment of Cushing's syndrome // *Clin Obstet Gynecol* 39: 506–510.
 61. Nieman LK, Chrousos GP, Kellner C, Spitz IM, Nisula BC, Cutler GB, Merriam GR, Bardin CW, Loriaux DL (1985) Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486 // *J Clin Endocrinol Metab* 61: 536–540. doi: 10.1210/jcem-61-3-536.
 62. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Scheingart DE, Gross C, SEISMIC Study Investigators (2012) Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2039–2049. doi: 10.1210/jc.2011-3350.
 63. Katznelson L, Loriaux DL, Feldman D, Braunstein GD, Scheingart DE, Gross C (2014) Global clinical response in Cushing's syndrome patients treated with mifepristone // *Clin Endocrinol (Oxf)* 80: 562–569. doi: 10.1111/cen.12332.
 64. Yuen KC, Williams G, Kushner H, Nguyen D (2015) Association between mifepristone dose, efficacy, and tolerability in patients with Cushing syndrome // *Endocr Pract* 21: 1087–1092. doi: 10.4158/EP15760.OR.
 65. Banerjee RR, Marina N, Katznelson L, Feldman BJ (2015) Mifepristone treatment of Cushing's syndrome in a pediatric patient // *Pediatrics* 136: e1377–e1381. doi: 10.1542/peds.2015-0684.
 66. Bertagna X, Bertagna C, Laudat MH, Husson JM, Girard F, Luton JP (1986) Pituitary-adrenal response to the antiglucocorticoid action of RU 486 in Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 63: 639–643. doi: 10.1210/jcem-63-3-639.
 67. Raux-Demay MC, Pierret T, Bouvier d'Yvoire M, Bertagna X, Girard F (1990) Transient inhibition of RU 486 antiglucocorticoid action by dexamethasone // *J Clin Endocrinol Metab* 70: 230–233. doi: 10.1210/jcem-70-1-230.
 68. Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, Schatzberg A, Hoffman AR, Feldman D (2001) Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486) // *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3568–3573. doi: 10.1210/jcem.86.8.7740.
 69. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Frigo AC, Denaro L, Mantero F, Scaroni C (2014) Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole? // *Pituitary* 17: 109–117. doi: 10.1007/s1102-013-0475-3.
 70. Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF, Brailly-Tabard S, Leboulleux S, Schlumberger M, Baudin E, Chanson P, Young J (2011) Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2796–2804. doi: 10.1210/jc.2011-0536.
 71. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, van Heerebeek R, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SW (2010) Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease // *N Engl J Med* 362: 1846–1848. doi: 10.1056/NEJMc1000094.
 72. Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E, Tabarin A (2015) Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole // *Eur J Endocrinol* 172: 473–481. doi: 10.1530/EJE-14-0913.
 73. Cushing H (1932) The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism) // *Bull Johns Hopkins Hosp* 50: 137–195.