

Терапия на синдрома на Кушинг – нови данни

Ендогенният синдром на Кушинг е ендокринно заболяване, което се дължи на наднормена секреция на адреналокортикотропен хормон в около 80% от случаите обикновено поради наличието на кортикотропен аденом (болест на Кушинг). Заболяването е хетерогенно и изисква мултидисциплинарен и индивидуализиран терапевтичен подход. Целта на терапията на болестта на Кушинг е да повлияе клиничните симптоми, да нормализира биохимичните промени и да осъществи дългосрочен контрол и липса на рецидив. Обикновено терапия на избор е хирургичното отстраняване на хипофизния тумор чрез транссфеноидален достъп, извършена от специализиран хирург. Поради високата честота на рецидивите трябва да се имат предвид и други терапевтични методи. Терапия от втора линия са други хирургични процедури, лъчелечение, медикаментозна терапия и двустранна адреналектомия. Медикаментозната терапия цели ефект на нивото на хипоталамуса, на хипофизата или на надбъбречната жлеза, а така също и на нивото на глюкокортикоидните рецептори. Медикаментозната терапия често се назначава преди хирургичната интервенция с цел редукция на оперативните усложнения и на ефектите на тежкия хиперкортизолизъм. При пациентите след неуспешна интервенция медикаментозната терапия често е от съществено значение за нормализиране на хиперкортизолемията и трябва да бъде назначена преди провеждането на двустранна адреналектомия. Медикаментозната терапия може да бъде полезна и при пациенти с болест на Кушинг, докато се очаква ефект от лъчетерапията, което може да продължи 10 или повече години. Резултатите от медикаментозната терапия обаче не са особено значими. Целта на тази статия е да анализира резултатите от старите и новите терапевтични възможности при болест на Кушинг и да оцени усложненията на болестта и последиците от хипопитуитаризма при пациенти на терапия по повод на болест на Кушинг.

Ендогенният синдром на Кушинг е ендокринно заболяване, което се дължи на абнормно висока секреция на адреналокортикотропен хормон (АКТХ) при около 80% от случаите, обикновено поради наличието на първичен хипофизен кортикотрофен аденом (болест на Кушинг), по-рядко поради екстрахипофизен тумор (ектопичен АКТХ синдром) и много рядко поради ектопичен тумор, секретирал кортикотропин-освобождаващ хормон. АКТХ-независимият синдром на Кушинг, който възлиза на около 20% от случаите, се дължи в повечето случаи на надбъбречен тумор и по-рядко на макроноуларна хиперплазия, първична пигментозно-нодуларна надбъбречна болест (изолирана или като компонент на комплекса на Carney) или синдром на McCune-Albright.^{1,2}

При болестта на Кушинг повишената секреция на АКТХ води до абнормно висока секреция на кортизол от надбъбречната жлеза. Нормалният механизъм на обратна връзка за кортизола по оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза е нарушен, променен е циркадният ритъм и продукцията на кортизол е повишена, което води до хиперкортизолизъм. Клиничните характеристики на хиперкортизолизма включват повишение на телесното тегло, тежка умореност и мускулна слабост, високо артериално налягане, депресия, когнитивни нарушения, виолетови кожни стрии, загуба на либидо, диабет, хирзутизъм, акне и менструални нарушения. Неспецифичността и високото разпространение на тези клинични симптоми при пациенти без това заболяване усложняват диференциалната диагноза

между синдрома на Кушинг и другите форми на хиперкортизолизъм.¹ Поради тази причина ефективният скрининг и потвърждението на диагнозата са от изключително значение преди назначаване на терапията. От друга страна, при нелекувани случаи заболяемостта и смъртността са сигнификантно по-високи в сравнение със здрави хора поради повишения сърдечносъдов риск и повишената честота на остеопороза.³⁻⁸

Целта на терапията на болестта на Кушинг е да повлияе клиничните симптоми, да нормализира биохимичните промени и да осъществи дългосрочен контрол и липса на рецидив.⁹ Болестта на Кушинг в повечето случаи се дължи на тумор, секретирал АКТХ и следователно оптималната терапия е хирургична резекция чрез селективна адрено-

мектомия. В случай на неуспех на хирургичната интервенция или рецидив след период на ремисия, терапевтични възможности на втора линия са повторна резекция на хипофизата, лъчетерапия или двустранна адrenaлектомия. Медикаментозната терапия може да има основна или допълнителна роля при някои случаи.

Хирургична терапия на болестта на Кушинг

Хирургичното отстраняване на хипофизния тумор чрез трансфеноидален достъп е терапия на първи избор за болестта на Кушинг. Повторна трансфеноидална резекция може да бъде предприета при персистенция на болестта след първата интервенция веднага, щом болестта бъде потвърдена, но са необходими 4–6 седмици, за да бъде потвърдена необходимостта от повторна операция.⁹ Трансфеноидалната микрохирургия все още е най-често използваната техника; малко са наличните данни за резултата от изцяло ендоскопската хирургия.⁹ Отличната прегледност на хирургичното поле по време на ендоскопска трансфеноидална техника предлага предимство в случаите на променена анатомия при повторна интервенция.¹⁰

Ефективност

Честотата на ремисията при пациенти с микроаденоми е в границите 65–90%. Честотата на рецидивите е 5–10% на 5 година и 10–20% на 10 година. При пациентите с макроаденом честотата на ремисията е по-ниска (около 65%) и рецидивите настъпват по-бързо в сравнение с микроаденомите (средно 16 vs 49 месеца).^{11, 12} Ако аденомът не може да бъде локализиран при селарно изследване, има индикации за частична или тотална хипофизектомия, но има съгласие по въпроса, че тези процедура може да индуцира ремисия по-често в сравнение със селективната туморна резекция.⁹ Случаите на успех при повтор-

на трансфеноидална интервенция също са по-малко в сравнение с първата операция;⁹ тя е ефективна при около 50–70% от пациентите в специализираните центрове.¹³

Прогностични фактори

Благоприятни прогностични фактори за успешна интервенция са магнитно-резонансната детекция на микроаденом, добре диференцираните тумори, които не инвазират прилежащата дура или кавернозния синус, хистологично потвърждение за АС-ТХ-секретиращ тумор, ниски постоперативни нива на кортизол и продължителна надбъбречна недостатъчност след интервенцията.^{9, 11, 12, 14}

Сигурност

Най-честите усложнения на трансфеноидалната интервенция за безвкусният диабет, изливът на цереброспинална течност, съдовите усложнения (оклузия и кръвоизливи) и хипопитуитаризмът. Частичната или тоталната хипофизектомия е асоциирана с повишена честота на усложнения в сравнение със селективната туморна резекция.^{9, 12, 15} Изливът на цереброспинална течност настъпва по-често при повторна трансфеноидална интервенция в сравнение с първата; това вероятно зависи от постоперативните промени, като цикатрикси, но също така и от по-агресивната хирургична процедура в малката села с конкавна диафрагма.¹⁰ Повишената честота на хипопитуитаризма след повторна трансфеноидална интервенция се дължи на отстраняването на допълнителна хипофизна тъкан, въпреки че рискът за развитие на хипопитуитаризъм е по-нисък отколкото при лъчетерапия.¹⁶

Лъчева терапия

При наличие на персистенция или рецидив на болестта може

да бъде използвана лъчева терапия. Фракционната лъчетерапия с външен източник и стереотактичната лъчева хирургия постигат контрол над хиперкортизолизма в около 50–60% от случаите до 3–5 година.^{17–20} Дългосрочното проследяване е необходимо за установяване на евентуален рецидив, който може да настъпи след първоначално повлияване и при двата типа лъчетерапия. Сравнението между фракционната и стереотактичната лъчева терапия е трудно поради различните индикации – стереотактичната терапия се прилага предимно при пациентите с малък туморен обем и добре отграничени на ЯМР, и разликите в продължителността на проследяване. Наскоро публикувани данни от дългосрочно проследяване на серии пациенти²¹ (средно 96 месеца) след стереотактична лъчетерапия показва: 1) по-ниска антисекреторна ефективност на стереотактичната терапия; 2) по-нисък риск за развитие на нежелани ефекти при стереотактичната терапия, особено по отношение на хипопитуитаризма; 3) по-нисък риск за късен рецидив в сравнение с конвенционалната лъчева терапия. Потвърдено е, че лъчевата терапия на хипофизата редуцира риска от туморен растеж (който е повишен при двустранна адrenaлектомия), но не при всички пациенти, което показва необходимост от конвенционално проследяване с ЯМР.

Основен недостатък и на двата метода е бавното начало на благоприятния ефект, което изисква приложението на ефективни антисекреторни медикаменти през този период, риска от хипопитуитаризъм и потенциала за увреждане на мозъка, зрителния орган и черепно-мозъчните нерви.¹⁷ Рискът за образуване на вторичен тумор след облъчване на хипофизата е около 1–2% при конвенционална терапия.²² Необходими са проучвания

с по-голяма продължителност на проследяването за определяне на риска за развитие на вторичен тумор след стереотактична лъчетерапия. Има съобщения^{19, 23} за развитие на дефицит на черепно-мозъчните нерви и загуба на зрението след повторна стереотактична лъчетерапия.

Двустранна адrenalектомия

Двустранната адrenalектомия е дефинитивен терапевтичен метод, който осигурява незабавен контрол на хиперкортизолизма; забележителността може да бъде минимизирана при използването на ендоскопска техника. Тъй като става въпрос за състояние на постоянна хипоадrenalинемия, пристъпването към този метод изисква внимателна преценка на състоянието на пациента, а така също и перспективата за доживотна глюкокортикоидна и минералкортикоидна заместителна терапия.²⁴ Поради риска за развитие на синдром на Nelson – прогресия на кортикотрофен тумор, при пациенти след адrenalектомия трябва да бъдат провеждани редовни магнитно-резонансни изследвания и проследяване на АКТХ.²⁵

Терапията от втора линия при персистиращ хиперкортизолизъм зависи от индивидуалното състояние на пациента, но индикации за двустранна адrenalектомия има при пациенти с персистиращ хиперкортизолизъм независимо от медикаментозната терапия, при липса на поносимост към медикаментозната терапия, като алтернатива на дългосрочната медикаментозна терапия след хипофизна лъчетерапия и за запазване на фертилитета при жените.⁹

Медикаментозна терапия на болестта на Кушинг

За разлика от други хипофизни аденоми, като пролактиноми²⁶ или аденоми, секретирани растежен

хормон,²⁷ при които медикаментозната терапия има основна роля, при болестта на Кушинг функцията ѝ е гранична. Въпреки това има много индикации за назначаване на медикаментозна терапия. Тя се прилага често преди хирургична интервенция за редуция на анестезиологичния риск, за контрол на метаболитните ефекти на тежкия хиперкортизолизъм, както при пациенти с акромегалия.²⁸ При пациентите, при които хирургичната интервенция е неуспешна, медикаментозната терапия е от съществено значение за понижаване или нормализиране на хиперкортизолиемията и трябва да бъде назначена преди двустранна адrenalектомия. Медикаментозната терапия е полезна и при пациенти с болест на Кушинг в периода на очакване на пълен ефект от проведена лъчетерапия (който продължава до 10 години и дори повече). Освен това медикаментозната терапия е палиативен метод при редки случаи на болест на Кушинг с метастази, най-често при кортизол-секретиращи надбъбречни злокачествени тумори.²⁹

Няколко класа медикаменти могат да повлияят надбъбречната функция. Те могат да бъдат разделени в две групи – адренолитични (по-успешни и широко използвани) и невромодулаторни медикаменти (в процес на проучвания) (табл. 1 и 2).

Адренолитични медикаменти

Кетоконазол

Кетоконазол е имидазолов дериват, който първоначално е разработен като перорален антикоагулант. Кетоконазол инхибира продукцията на полови стероиди и кортизол чрез действието си съответно върху С17-20-лиазата и 11 β -хидроксилазата.³⁰ Терапията стартира при доза 200 mg дневно, която може да бъде повишена до 1200 mg дневно в четири дневни дози.^{31–33}

Ефективност. Клиничните симптоми на хиперкортизолизъм, включително хипертония, хипокалиемия и захарен диабет, са бързо обратими, така че антихипертензивните и хипогликемични медикаменти често могат да бъдат преустановени. Мета-анализ на резултатите от 8 проучвания със серии пациенти с болест на Кушинг, лекувани с кетоконазол (доза 400–1200 mg дневно), показва средна честота на ремисия 70% (25–93%).³⁴

Странични ефекти. Обратно повишение на чернодробните серумни трансаминизи настъпва при 5–10% от пациентите с честота на сериозните чернодробни увреждания около 1/15000. Хистологичните промени могат да варират от холестаза до масивна хепатоцелуларна некроза. Други странични ефекти са кожните обриви и гастроинтестиналното разстройство и винаги трябва да се има предвид възможността за развитие на надбъбречна недостатъчност.³⁵ Поради инхибиторното си действие върху половите стероидни хормони, кетоконазол е особено полезен при жени с хирзутизъм, който може да бъде влошен от метирапон. От друга страна гинекомастията и пониженото либидо при мъжете могат да бъдат неприемливи. Допълнителен инхибиторен ефект на кетоконазол е наблюдаван и върху серия от пациенти със синдром на Кушинг.³³

Метирапон

Метирапон инхибира 11 β -хидроксилазата чрез блокиране на продукцията на кортизол от 11-деоксикортизол в надбъбречната жлеза. Понижението на нивото на кортизола може да стимулира секрецията на АКТХ, да стимулира продукцията на андрогени и алдостеронови прекурсори със слаба минералкортикоидна активност. Терапията с метирапон често започва с доза 250 mg три пъти дневно, която се титрира до максимална доза 6 g дневно.

Ефективност. Инхибиторният ефект на метирапон нагхвалява продукцията на кортизол и медикаментът е ефективен за продължителен период от време.³⁶ В голямо проучване,³⁷ включващо 37 пациенти с болест на Кушинг, краткосрочен контрол на серумното кортизолово ниво (≤ 400 pmol/L) се постига при 75% от пациентите в сравнение с ефективен дългосрочен контрол при 83% от 24 пациенти на терапия с метирапон (средна доза 2250 mg дневно, 27 месеца) след хипофизна лъчетерапия.

Странични ефекти. Основните странични ефекти на метирапон са хирзутизъм, акне (което може да бъде проблем при жени), объркваност и гастроинтестинални нарушения. Хипоадренализмът остава най-важният потенциален проблем и изисква внимателно проследяване на терапията. Развитието на хипокалиемия, отоци и хипертония поради повишеното ниво на минералкортикоидите са редки странични ефекти, но могат да наложат спиране на терапията.^{32, 37} Метирапон не е наличен в мрежата, но може да

бъде получен директно от производителя.

Аминоглутетимид

Аминоглутетимид, който вече е наличен в САЩ и Европа, често се използва в доза 250 mg 2–3 пъти дневно. Механизмът му на действие е инхибиция на конверсията на холестерола в прегненолон, следователно инхибира не само продукцията на кортизол, но и на естроген и алдостерон.

Ефективност. В най-голямото проучване с аминоглутетимид при 66 пациенти със синдром на Кушинг медикаментът показва

Медикамент	Доза	Ефективност	Странични ефекти
Метирапон	750–6000 mg	Ефективен	Хипоадренализъм, гадене, коремна болка, хирзутизъм, акне Ограничена употреба в Европа, вече не се използва в САЩ
Кетоконазол	400–1200 mg	Ефективен Бавно начало на действие	Гастроинтестинални нарушения, обриви, повишение на чернодробните трансминази, гинекомастия, понижено либидо при мъже
Аминоглутетимид	250 mg 2–3 пъти дневно	По-слабо ефективен при болест на Кушинг в сравнение с други форми на синдром на Кушинг, често се използва като допълнителна терапия към метирапон	Самоограничаващ се сърбящ обрив, гадене, сънливост, объркваност, замъглено зрение, хипотиреоидизъм, лекарствени взаимодействия; редки странични ефекти са холестаза и супресията на костния мозък; вече не се използва
Митотан	500 mg–12 g дневно	Ефективен (най-често се използва при рак); постепенно титриране на дозата, прием с храна	Надбъбречна недостатъчност, гастроинтестинални нарушения, неврологични нарушения, повишение на чернодробните ензими, хиперхолестеролемия, хиперурикемия, гинекомастия, удължено време а кръвене, промяна в глобулините, свързващи половите хормони, тератогенност
Етомугам		Ефективен	Приложение при деца

Табл. 1. Медикаменти с адренолитични качества, използвани за терапия на болестта на Кушинг

Медикамент	Доза	Ефективност	Странични ефекти
Соматостатинови аналози			
Октреотид	100–300 μ g дневно	Неефективен в клинични проучвания	Гастроинтестинални нарушения, жлъчни камъни, хипергликемия
Пасиреотид	600 μ g два пъти дневно	Обещаващи резултати от проучвания във фаза II	Дефицит на растежен хормон?
Допаминови агонисти			
Бромокриптин	3–30 mg дневно	Лоши дългосрочни резултати	Гадене и постурална хипотония
Каберголин	1–7 mg седмично	По-ефективен от бромокриптин	Сърдечна клапна дисфункция?
Хистамин и серотонинови антагонисти			
Ципрохептадин	4–24 mg дневно	Малки серии, ниска ефективност	Седация, повишение на телесното тегло
Антагонисти на 5-хидроксиทริปтамин-2 рецепторите			
Ритансерин		Няма продължителен ефект при повечето пациенти	
PPARγ-рецепторни агонисти			
Розиглитазон	4–16 mg дневно	Ефективността <i>in vitro</i> не е потвърдена	
Пиоглитазон	45 mg дневно	В клиничната практика	

Табл. 2. Медикаменти с централно действие (понижение на секрецията на АКТХ) за лечение на болестта на Кушинг

ва благоприятни ефекти при 14 от 33 пациенти.³⁸ Аминоглутетимид обаче е по-слабо ефективен при болест на Кушинг в сравнение с други причини за синдрома на Кушинг. Това вероятно се дължи на повишение на нивото на АКТХ, надхвърлящо ензимната блокада, или на индукция на чернодробните ензими, ускорявайки собствения си метаболизъм, което може да доведе до развитие на толеранс при продължителна употреба и обяснява някои от страничните му ефекти.³² Поради ограничената му ефективност, аминоглутетимид вече се използва само като допълнителен медикамент към терапията с метирапон за редуция на дозата и токсичността му.³⁹

Странични ефекти. Основен страничен ефект на аминоглутетимид е генерализиран, самоограничаващ се сърбящ обрив, който обикновено се повлиява от антихистамини. Могат да настъпят и гагене, сънливост, объркване и замъгление на зрението. Тъй като медикаментът блокира синтеза на тиреоидните хормони, хипотиреоидизмът е добре известен страничен ефект. Холестазата и супресията на костния мозък са редки странични ефекти. Аминоглутетимид е силен индуктор на няколко ензима от фамилията на цитохром P450 и има взаимодействия с други медикаменти. Той засилва метаболизма на дексаметазон, но не и на хидрокортизон, поради което хидрокортизон се използва за стероидна заместителна терапия при нужда.⁴⁰

Митотан

Терапията с митотан започва с доза 250–500 mg вечер с леко повишение на дозата до достигане на 4–12 g. Този медикамент инхибира 11 α -хидроксилазата, 18-хидроксилазата, 3 α -хидроксилазата, хидроксистероид-дехидрогеназата и някои ензими, метаболизиращи холестерола. В доза над 4 g дневно митотан има токсичен ефект, тъй като неговите ме-

таболити свързват макромолекули в надбъбречните кортикални клетки, което води до тяхната деструкция и клетъчна некроза. Поради този си ефект първоначално се е използвал за терапията на аденокортикален карцином.⁴¹

Ефективност. В проучване,⁴² включващо 46 пациенти с болест на Кушинг на терапия с митотан в доза 4 до 12 g дневно, ремисия настъпва при 38 пациенти (83%) за 8 месеца. Всички 16 пациенти на терапия с митотан и хипофизно лъчелечение, постигат контрол. В друго проучване⁴³ с адювантна лъчетерапия ремисия е наблюдавана при 29 от 36 пациенти (81%), а при 17 пациенти (47%) не е била необходима дългосрочна терапия с митотан. В това проучване терапията с ниска доза митотан (до 4 g дневно) е свързана с редуция на страничните ефекти. Тези проучвания не само подчертават бавното начало на действие на митотан, но показват, че аденолитичният му ефект може да персистира и след прекратяването на приема на лекарството.

Странични ефекти. Страничните ефекти на медикамента могат да ограничат приложението му. При високи дози, използвани за терапия на карциноми, честотата на надбъбречната недостатъчност и страничните ефекти, особено гастроинтестиналните (57%), е сигнификантна. Пациентите на терапия с митотан, подобно на пациентите след двустранна адrenaлектomia, са с повишен риск за развитие на синдром на Нелсон при липса на хипофизна лъчетерапия.³⁶ Други странични ефекти на митотан са неврологични нарушения (атаксия, вертиго, объркване и нарушение на говора), повишение на чернодробните ензими, хиперхолестеролия, хиперурикемия, гинекомастия, удължено време на кръвене и промяна в хормон-свързващия глобулин.³² Хиперхолестеролията отговаря на лечение със статини.⁴⁴ Медикаментът

е противопоказан при бременни жени поради тератогенност.⁴⁵

Етомигат

Етомигат е краткодействащ интравенозен анестетик, мощен инхибитор на 11 α -хидроксилазата и инхибитор на 17 α -хидроксилазата. Има съобщения за успешното му приложение за контрол на хиперкортизолемията при тежко болни пациенти с болест на Кушинг, дори при деца.^{46–48}

Невромодулаторни агенти

Както вече бе споменато, поради механизма си на действие и страничните си ефекти аденолитичните агенти са по-подходящи за дългосрочно допълнително лечение. Търсенето на „патогенетични“ медикаменти, които да повлияят секрецията на АКТХ на нивото на хипофизния аденон без засягане на синтеза на другите хормони, и дори медикаменти, които да могат да се използват като основна терапия. Към тази група се отнасят соматостатиновите аналози и допамините агонисти.

Соматостатинови аналози

Предклинични проучвания: соматостатинови рецептори в нормални кортикотрофни клетки и проучвания *in vitro* със соматостатинови аналози при кортикотрофни клетъчни линии и аденоми. Хипофизните аденоми при пълно експресират множество соматостатинови рецептори (sst), включително sst2 и sst5,⁴⁹ но третирането на кортикотрофни клетъчни линии с нативен соматостатин SS-14 не инхибира освобождаването на АКТХ.⁵⁰ SS-14 обаче понижава освобождаването на АКТХ, когато хипофизните клетки се култивират в среда без глюкокортикоиди.⁵¹ Следователно може да се предположи, че наличието на глюкокортикоиди редуцира инхибиторния ефект на нативния соматостатин и традиционните соматостатинови ана-

лози върху освобождаването на АКТХ чрез инхибиция на свързването на соматостатина.⁵² Няколко проучвания показаха, че в миши AtT-20 клетки sst2 и sst5 имат основно отношение към регулацията на освобождаването на АКТХ. Наскоро бе установено, че sst5-антагонистите са по-ефективни в сравнение със sst2-антагонистите по отношение на инхибицията на освобождаването на АСТН; дексаметазон понижава експресията на sst2, но не и на sst5. Октреотид (който се свързва предпочитателно със sst2, но слабо със sst5), но не и пасиреотид (универсален лиганд с висок свързващ афинитет за sst1, sst2, sst3 и sst5), губи голяма част от инхибиторния си потенциал при глюкокортикоидна терапия⁵³ или при пациенти с болест на Кушинг *in vivo*.⁵⁴ Две проучвания^{55, 56} изследват ефекта на соматостатиновите аналози върху човешки кортикотрофни аденوماتозни тъкани; наблюдавана е по-висока инхибиторна активност на пасиреотид по отношение на АКТХ в сравнение с октреотид⁵⁵ и дисоциация между антисекреторните и антипролиферативните ефекти на пасиреотид;⁵⁶ подобни са и наблюдаванията при акромегалия.^{57, 58}

Клинични проучвания. В клинични проучвания наличните понастоящем соматостатинови аналози – октреотид и ланреотид, които са ефективни в терапията на акромегалията,⁵⁹ не са ефективни при болест на Кушинг.⁶⁰⁻⁶² Много автори⁶²⁻⁶⁵ установяват, че синдромът на Нелсън – развитие на АКТХ-продуциращ хипофизен аденом след двустранна адреналектомия, отговаря на терапия с октреотид с редуция на нивото на АКТХ в циркулацията. Това наблюдение може да бъде обяснено с липсата на глюкокортикоид-индуцирана инхибиция на sst2.⁵²

В отворено, мултицентрово проучване от фаза II при пациенти с болест на Кушинг на терапия с пасиреотид⁶⁶ пациентите

са получавали пасиреотид в доза 600 µg подкожно два пъти (в 9.00 и 21.00 часа) дневно за 15 дни. Тази доза е избрана въз основа на фармакокинетичен анализ. Протоколът позволява ажустирание на дозата при пациенти, които имат непоносимост към назначената доза (150 µg на инжекция). Популацията на проучването включва 29 пациенти от общо 39 проследени пациенти от 10 центъра. За диагнозата има изискване за нивото на свободния кортизол в урината да бъде поне два пъти над горната граница на нормата. Нивото на свободния кортизол в урината се е понижило при 76% от пациентите, но се е нормализирало само при 17% (5 пациенти) след 15 дни. Средното ниво на свободния кортизол в урината се е понижило с 44.5% спрямо изходното. Освен това е наблюдавано понижение на серумното ниво на кортизола и плазменното ниво на АКТХ при терапия с пасиреотид. Установява се и тенденцията ($P=0.102$), че по-ниското изходно ниво на свободния кортизол в урината има прогностична стойност по отношение на отговора към терапията с пасиреотид. Не се наблюдават сигнификантни разлики по отношение на изходните стойности за АКТХ под кривата (AUC_{0-8 h}) между лицата, при които нивото на свободния кортизол в урината се повлиява и не се повлиява; при първите е наблюдавана 1.8 пъти по-висока плазмена концентрация и 1.3 пъти по-висока плазмена експозиция на пасиреотид, което показва ролята на експозицията на медикамента за отговора към терапията.

Сигурност и поносимост. Най-честите странични ефекти при терапията с пасиреотид са гастроинтестинални нарушения (54%), основно диария (44%), гадене (23%) и абдоминални болки (18%). Хипергликемия – друг нежелан ефект на соматостатиновите аналози,⁶⁷ настъпва при 14 пациенти (36%) и един от тях (с начална анамнеза

за диабет) преустанови лечението. Анализът на инсулиновите и глюкагоновите нива в началото спрямо края на терапията показва, че приложението на пасиреотид се последва от начална супресия на инсулина, но не повлиява сигнификантно освобождаването на глюкагона.

Друг потенциален проблем с пасиреотид при болест на Кушинг е ефектът му върху растежния хормон и инсулин-подобния растежен фактор (IGF)-1 при болест на Кушинг. В предклинични проучвания пасиреотид сигнификантно понижава нивото на растежния хормон IGF-1. При пациенти с болест на Кушинг хиперкортизолизмът *per se* води до относителен дефицит на растежен хормон.^{68, 69} Необходими са допълнителни клинични проучвания по този въпрос.

Допаминови агонисти

Предклинични проучвания: Допаминови рецептори в нормалните кортикотрофни клетки и проучвания *in vitro* с допаминови агонисти при кортикотрофни аденоми. Няма окончателни данни при хора дали освобождаването на АКТХ е директно регулирано от допаминови рецептори в нормалните кортикотрофни клетки.⁷⁰ От друга страна, при плъхове е известно, че междинната зона на хипофизата е под точен инхибиторен контрол от хипоталамични допаминергични неврони.⁷¹ При хора междинната зона на хипофизата е рудиментарна структура, въпреки че има данни за някои биологични функции;^{72, 73} кортикотрофните аденоми, произлизащи от тази зона, имат тенденция да се повлияват от класическия допаминергичен медикамент бромокриптин.⁷⁰ През 2004 г. Pivonello et al.⁷⁴ показаха, че преобладаващата част (80%) от човешките кортикотрофни аденоми експресира D2 рецептори, което се потвърждава от имунохистохимични тестове и обратна транскриптаза-полимеразна верижна реакция. Данните

от функционални проучвания *in vitro* са в много добра корелация с данните за D2-експресията и аге- номите с висока D2-експресия от- говарят много добре на терапия- та с бромокриптин или новия допаминергичен медикамент ка- берголин с остра инхибиция на ос- вобождаването на АКТХ от 43% до 60%.

Ефективност в клинични про- учвания. Въпреки че при около по- ловината от пациентите се на- блюдава начално понижение на нивото на АКТХ в отговор на при- ложението на бромокриптин, от- говорът към терапията се задъ- ржа само при малък процент от пациентите.⁷⁰ В сравнение с бро- мокриптин каберголин се свързва с по-голяма специфичност и афи- нитет към D2-рецепторите и има по-продължително действие. В проучване на Rivonello et al.⁷⁴ 20 пациенти с болест на Кушинг са лекувани с каберголин 1–3 mg сед- мично в продължение на 3 месеца, което води до сигнификантно по- нижение на свободния кортизол в урината при 60% от пациентите и нормализиране при 40% от тях. Няколко групи проучвания показа- ха, че поне при някои пациенти с болест на Кушинг кортизоловоа- та хиперсекреция може да се кон- тролира с каберголин.^{75, 76} Rivonello et al.⁷⁷ оцениха резултатите от продължителното лечение с ка- берголин при болест на Кушинг. Ре- зултатите от проучването пока- заха, че 24-месечната терапия с каберголин в доза 1–7 mg седмич- но индуцират или поддържат кон- трола на кортизоловата секреция при 40% от пациентите и индуци- рат туморна регресия при 20% от пациентите в група от 20 души с болест на Кушинг, при което се на- блюдава и подобрение на хипертонията и глюкозния толеранс при преобладаващата част от паци- ентите, независимо дали кортизо- ловата секреция е нормализирана.

Сигурност и поносимост. Дъл- госрочно проучване с каберголин⁷⁷ не показва тежки странични ефек-

ти. Хипотония, асоциирана с теж- ка астения, е наблюдавана при 2 па- циенти, които са спрели приема на медикамента съответно след 12 и 18 месеца на лечение. При 4 паци- енти е наблюдавана преходна уме- рено изразена астения, а при един пациенти – лек световъртеж с га- гене, но тези нежелани ефекти не са наложили прекратяване на те- рапията. Трябва да се отбележи, че при пациентите в това проучва- не не е установена сигнификантна клапна дисфункция с изключение на леко влошаване на трикуспидал- на регургитация при един паци- ент. Това е много важно, тъй като има данни, че дългосрочната те- рапия с каберголин е асоциирана с повишена честота на клапна дис- функция^{25, 26} не само при болест на Паркинсон.⁷⁸ Поради краткия пери- од на проследяването (2 години) не могат да бъдат изведени оконча- телни заключения за този стра- ничен ефект на каберголин при бо- лест на Кушинг.

Комбинирана терапия със соматостатинови аналози и допаминови агонисти

Поради наличието и на сомат- стинови, и на допаминови рецепто- ри в човешките кортикотрофни аденони, комбинираната тера- пия със соматостатинови анало- зи и допаминови агонисти (паса- сиреотид, каберголин) изглежда целесъобразен подход. Ново про- учване показва, че монотерапията с пасиреотид води до нормализира- не на нивото на свободния корти- зол в урината при 5 от 17 пациен- ти (29%). Добавката на каберголин нормализира стойностите на сво- бодния кортизол в урината при 4 от 17 пациенти (24%) в друго про- учване. Към 60 ден 8 от 17 пациен- ти (47%) на комбинирана терапия с пасиреотид и каберголин имат по- вишени нива на свободния корти- зол в урината въпреки тенденция- та към нормализиране при почти всички пациенти, със средно пони- жение на нивото на свободния кор- тизол с $48 \pm 6\%$.⁷⁹

PPAR γ -агонисти

През 2002 г. в АКТХ-секретира- щи хипофизни тумори бяха иден- тифицирани пероксизомни проли- фератор-активирани рецептори γ (PPAR γ). Развитието на миши кортикотрофни тумори, прово- кирано чрез инжектиране на АК- ТХ-секретиращи AtT-20 клетки, е предотвратено при 4 от 5 мишки на терапия с PPAR γ -рецепторния агонист розиглимазон и е устано- вено понижение на нивото на АК- ТХ и кортикостерона при всички третирани мишки.⁸⁰

Ефективност и странични ефекти. В проучване, включващо 10 пациенти, от които 4 преди хирургична интервенция, 4 с пос- тинтервенционален рецидив и 2 непосредствено след неуспешна терапия, е изследвана ефектив- ността на терапията с розигли- тазон за 1–8 месеца (средно 3 ме- сеца) без да е установено значимо понижение на нивото на свобод- ния кортизол в урината.⁸¹

Наблюдавани са следните странични ефекти – оток, пови- шение на телеството тегло, сън- ливост, хирзутизъм. В по-голямо проучване 14 пациенти с актив- на болест на Кушинг (7 нелекувани и 7 след неуспешна интервенция) са лекувани с 8–16 mg розигли- тазон за 1–7 месеца.⁸² При 6 паци- енти 24-часовото ниво на сво- бодния кортизол в урината се понижава сигнификантно и при двама от пациентите е отбеля- зано клинично подобрение на 7 ме- сец от проследяването. По отно- шение на страничните ефекти при един пациент и наблюдава- на хиперхолестероolemия. Въпре- ки че повечето проучвания изпол- зват розиглимазон, пиоглимазон също е използван в едно проучва- не;⁸³ при нито един от 5 паци- енти с болест на Кушинг на те- рапия с пиоглимазон, 45 mg за 30 дни, не е наблюдаван отговор на нивото на свободния кортизол в урината. Следователно, кли- ничните данни за ефективност- та на PPAR γ -агонистите при бо-

лест на Кушинг са разочаровани и не потвърждават добрите резултати, получени *in vitro* и при животински модели. Трябва да се отбележи, че човешките кортикоτροφни тумори имат различен пролиферативен потенциал от този на мишките клетки AtT-20 – последните бързо се реплицират и разрастват при имплантация в здрави мишки. Обратно, човешките АКТХ-секретиращи тумори не показват изразен растежен потенциал и обикновено са малки по размер дори при пациенти с голяма давност на болестта на Кушинг. Ако АКТХ-понижаващия ефект на розиглитазон основно се дължи на неговия антипролиферативен ефект, би било необходимо дълго време за понижение на нивото на АКТХ в хипофизните туморни клетки. Розиглитазон вероятно е по-ефективен при АКТХ-секретиращи макроаденоми в сравнение с микроаденомите. Тази хипотеза трябва да бъде допълнително изследвана, тъй като нито един от изследваните пациенти с болест на Кушинг не е имал макроаденом. Освен това, дозата на розиглитазон, използвана в клиничните проучвания, е по-ниска от тази, прилагана на мишки с експериментална болест на Кушинг,⁸¹ при които е постигнато 10-50 пъти по-високо ниво на медикамента. Потенциален негативен ефект на терапията с розиглитазон при болест на Кушинг е проостеопоротичния ефект, вече наблюдаван при пациенти с диабет.⁸⁴

Ретинолова киселина

Антипролиферативното действие на АКТХ и инхибицията на кортикостерона, индуцирана от ретиноловата киселина *in vitro*, са потвърдени *in vivo* при мишки с експериментални АКТХ-секретиращи тумори и кучета с болест на Кушинг. Ефективността на тази терапия при пациенти с болест на Кушинг обаче трябва да бъде потвърдена в клинични проучвания.⁸⁵

Глюкокортикоид-рецепторни антагонисти

По аналогия с акромегалията, където ефективно се използва периферният антагонист на растежния хормон пегвисомант,^{26, 86} в бъдеще може да бъде разработен и антагонист, блокиращ периферните ефекти на глюкокортикоидите. Все още няма достатъчно данни за глюкокортикоидния рецепторен антагонист мифепристон (RU 486) при болест на Кушинг, а оценката на ефективността му при отсъствие на биохимичен маркер е проблем.⁹ В ретроспективно проучване, проведено в Европа, е наблюдавано бързо подобрение на клиничните симптоми на хиперкортизолизма при три от четири пациенти с болест на Кушинг, лекувани с мифепристон, но един от тях е развил хипертония и тежка хипокалемия по време на терапията.⁸⁷

Лечение на усложненията на болестта на Кушинг

Сърдечно-съдови усложнения

Артериалната хипертония е честа характеристика на болестта на Кушинг (среща се при 70–80% от пациентите) и може да бъде първи признак на болестта на Кушинг. Конвенционалната антихипертензивна терапия (тиазиди, АСЕ-инхибитори, калциеви антагонисти – медикаменти на първи избор) могат да имат само частична ефективност, докато добавянето на медикаменти, понижаващи нивото на кортизола, могат успешно да понижат артериалното налягане.⁸⁸ Хипертонията отзвучава при повечето пациенти след успешна терапия, но при някои случаи може да персистира, вероятно поради микросъдово ремоделиране и/или поддържаща есенциална хипертония.⁸⁹

Епидемиологичните проучвания показват, че 20–30% от пациентите с болест на Кушинг имат

и захарен диабет, а нарушен глюкозен толеранс се наблюдава при 30–60% от тези пациенти.⁹⁰ Подобрието на глюкозния метаболизъм обикновено води и до нормализиране на кортизоловото ниво, тъй като хиперкортизолизмът *per se* е причинен фактор за развитие на хипергликемията. Терапията със соматостатинови аналози обаче може теоретично да провокира или да влоши диабета.⁶⁷ Диабетът трябва да бъде контролиран с помощта на перорални хипогликемични медикаменти или, по-често, с инсулин.

Метаболитният синдром при болест на Кушинг е асоцииран с хиперкоагулабилитет и повишен сърдечно-съдов риск, който може да персистира и след лечението и е основна причина за смъртността при пациентите с болест на Кушинг и персистиращ хиперкортизолизъм. В отсъствие на проспективни рандомизирани проучвания е постигнато съгласие за приложението на хепарин по време на вземане на кръв от *sinus petrosus inf.* при пациентите с болест на Кушинг, а нискодозовата хепаринова терапия трябва да бъде назначена в периперативния период.¹

Остеопороза

Няколко автори съобщават, че глюкокортикоид-индуцираната остеопороза е обратима.^{8, 91} При пациентите със синдром на Кушинг след 6-месечна терапия се наблюдава остеокластна активност, оценена въз основа на повишените нива на остеокалцин, без сигнификантни промени в костната минерална плътност. Значително подобрение на костната минерална плътност може да бъде наблюдавано при почти всички пациенти след нормализирането на нивото на кортизола за период от 12–36 месеца.⁹² Ретроспективно проучване при 17 пациенти със синдром на Кушинг показва нормализиране на минералната костна плътност в поясните прешлени и шийката на бедрената кост след

терапия в продължение на няколко години.⁹³

Нарушението на костната структура при пациенти с поява на болестта на Кушинг в детството и напреднала възраст може да бъде частично, но е и напълно повлияно 2 години след нормализирането на кортизоловото ниво, което показва необходимостта от по-продължително лечение и допълнителни терапевтични подходи за укрепване на костната маса в детството и възстановяване на костната маса при възрастните с болест на Кушинг.⁹⁴

Механизмът на възстановяване на костната минерална плътност не е известен. Глюкокортикоидите бързо и силно повишават костната резорбция (на това се дължи и внезапното повишение на риска от фрактура в резултат на повишените кортикостероидни нива), но е важно да се отбележи, че, особено в дългосрочен план, те понижават скоростта на костнообразуване.^{95, 96} Последният ефект е изследван чрез нивата на циркулиращия остеокалцин и е бързо обратим при нормализиране на нивото на кортизола. Възстановяването може да се дължи и на запазването на трабекуларната архитектура, въпреки изтъняването на трабекулите при стероид-индуцирана остеопороза, но средата, в която остеоластите осъществяват действието си, остава интактна – за разлика от други форми на остеопороза, при които се наблюдава загуба на трабекули.¹ При пациенти на терапия с кетоконазол след неуспешна хипофизна интервенция костната минерална плътност остава ниска дори след нормализиране на нивото на кортизола; това може да се дължи на бавното и трудно възстановяване на костния метаболизъм след терапия на болестта на Кушинг или може да показва влиянието на кетоконазол върху костния метаболизъм.⁹⁷ Може да се заключи, че възстановяването

на костната загуба е постепен процес, протичащ в продължение на около 10 години. Междувременно пациентите с тежка остеопения имат повишен риск за настъпване на фрактура и при тези пациенти може да е уместно прилагането на антирезорбтивни медикаменти. Нови данни показват, алендронат може да индуцира по-бързо подобрене на костната минерална плътност в сравнение с нормализирането на кортизоловото ниво само по себе си, вероятно чрез възстановяване на баланса между образуването и резорбцията на костта. Освен това терапията с алендронат има благоприятни ефекти при пациенти с персистиращ постхирургичен хиперкортизолизъм, тъй като предотвратява костната загуба.⁹⁸

Въпреки че няма проведени големи проспективни проучвания при пациенти с болест на Кушинг, при тях може да имат благоприятен ефект допълнителни терапевтични стратегии – суплементация с калций и витамин D, заместителна терапия с полови хормони при мъже и жени с хипогонадизъм.¹ Нови данни за приложението на анаболната терапия (паратиреоиден хормон и растежен хормон)^{99, 100} при глюкостероид-индуцираната остеопороза са насърчаващи и показват ползата на тази терапия и при пациенти с ендегенен хиперкортизолизъм.^{101–103} Имайки предвид, че рискът за настъпване на фрактура персистира известно време след излекуването на хиперкортизолизма, решението за прекъсване на антирезорбтивната терапия трябва да бъде основано поне на клинично проследяване и рентгенографските данни за нивото на абсорбция.¹ Тъй като костната минерална плътност не е добър предиктор за фрактурния риск при болест на Кушинг, има индикации и за рентгенография на гръбначния стълб.¹⁰⁴

Хипопитуитаризъм след терапия на болест на Кушинг

Хипопитуитаризмът е добре известно усложнение на хирургичния и лъчевия метод на лечение на болестите на хипофизата. Някои медикаменти за лечение на болестта на Кушинг също могат да предизвикат развитие на хипопитуитаризъм. Въпреки че необходимостта от заместителна терапия на някои тропинови дефицити, включително на АКТХ, е очевидна, съществува дискусия относно терапията на дефицита на растежния хормон. Дори леко повишение на глюкостероидите инхибира секрецията на растежен хормон.¹⁰⁵ Секрецията на растежен хормон е нарушена както при деца, така и при възрастни с болест на Кушинг.¹⁰⁶ Няма много данни до каква степен секрецията на растежния хормон се възстановява след нормализирането на кортизоловото ниво,¹⁰⁷ тъй като пациентите се изследват скоро след ремисията на хиперкортизолизма, а ремисията се постига по различни начини, включително лъчева терапия, която прогресивно уврежда функцията на предната зона на хипофизата. Пациентите след лечение на болестта на Кушинг често не нормализират телесното си тегло и това може да затрудни оценката на секрецията на растежния хормон.¹⁰⁸

Някои проучвания съобщават за наличие на дефицит на растежен хормон при висок процент болни от болестта на Кушинг след дълга ремисия на хиперкортизолизма, постигната по хирургичен метод.¹⁰⁹ Ретроспективно кръстосано проучване¹¹⁰ сравни 3-годишната терапия с растежен хормон след диагностициране на дефицит на този хормон при пациенти след терапия на болестта на Кушинг (n=684, 74% жени) и нефункционален хипофизен аде-

ном (n=2990, 39% жени).^{111, 112} Проучването показва сигнификантно отсрочване на диагнозата дефицит на растежния хормон в групата на пациентите с болест на Кушинг, при които се наблюдава висока честота на хипертония, фрактури и захарен диабет. Нелекуваният растежен дефицит е асоцииран с нарушение на качеството на живот и е по-чест при пациенти с предходна болест на Кушинг. И двете изследвани групи отговарят по подобен начин на заместителната терапия, което показва, че пациентите с дефицит на растежния хормон поради болест на Кушинг могат да имат полза от растежния хормон в същата степен, в която и пациентите с растежен дефицит поради нефункционален хипофизен аденом. Подобренето на костната минерална плътност при терапия с растежен хормон обаче настъпва късно при пациентите с пролактиноми и болест на Кушинг в сравнение с пациентите с нефункционални аденоми.¹¹³ По отношение на дългосрочните усложнения, пациентите на терапия с растежен хормон и предходен хиперкортизолизъм имат повишен риск за развитие на метаболически синдром, сърдечно-съдови и мозъчно-съдови болести в сравнение с пациентите на терапия с растежен хормон и предходен нефункционален хипофизен аденом.¹¹⁴

Заклучение

Болестта на Кушинг представлява комплексен клинически синдром, който изисква агресивна и възможно най-бърза терапия поради дългосрочните си последици. За съжаление, със съвременните терапевтични възможности не може да бъде постигнато лечение при голяма част от пациентите дори в големите специализирани центрове. Все още съществува необходимост от разработване на ефективни терапевтични

стратегии, а така също и от внимателно проследяване и агресивна терапия на усложненията на болестта на Кушинг, особено при пациенти, при които контролът на болестта е труден, но така също и – привидно парадоксално –

при пациенти с излекувана болест на Кушинг.

Реферирано по:
Therapeutics and Clinical Risk Management 2010;6, 505–516
Реферирал: *г-р Мая Живкова*

Литература

1. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12):5593–5602.
2. Pivonello R, de Martino MC, de Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(1):135–149.
3. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18(10):1319–1328.
4. Lindholm J, Juul S, Juergensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):117–123.
5. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(6):768–777.
6. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Pituitary* 2004;7(4):253–256.
7. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(4):144–149.
8. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary* 2004; 7(4):249–252.
9. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7):2454–2462.
10. Wagenmakers MA, Netea-Maier RT, van Lindert EJ, Timmers HJ, Grotenhuis JA, Hermus AR. Repeated transsphenoidal pituitary surgery (TS) via the endoscopic technique: a good therapeutic option for recurrent or persistent Cushing's disease (CD). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(2):274–280.
11. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(5):549–559.
12. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12):6348–6357.
13. Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J, Grabenbauer G, Fahlbusch R. Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery* 2006; 58(6):1108–1118.
14. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(7):2647–2652.
15. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988; 109(6):487–493.
16. Liu JK, Fleseriu M, Delashaw JB Jr, Ciric IS, Couldwell WT. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus* 2007; 23(3):E8.
17. Vance ML. Cushing's disease: radiation therapy. *Pituitary*. 2009; 12(1):11–14.
18. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997; 336(3):172–177.
19. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 2007; 106(6):980–987.
20. Castinetti F, Rügis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 6(4):214–223.
21. Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3400–3407.
22. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):800–804.
23. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *J Neurosurg* 2002; 97(3):525–530.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.