

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Я. Г. Бальон, 2013

Я. Г. Бальон

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР)

ГУ "Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины", Киев, Украина

Обзор современных достижений в лечении гормональной гипер- и гипопункции коры надпочечников фармакологическими средствами.

Ключевые слова: надпочечники; кортикостероиды; ингибиторы; болезнь Иценко-Кушинга; злокачественные опухоли; недостаточность коры надпочечных желез.

Из патологических состояний надпочечников наиболее распространенными являются состояния, сопровождающиеся гиперпродукцией глюкокортикоидов (болезнь Иценко-Кушинга, синдром Кушинга, гормонально-активные опухоли) и недостаточность надпочечников, связанная с уменьшением или прекращением секреции гормонов. Основными фармакологическими средствами, которые применяются в лечении патологических состояний, связанных с повышенной секрецией гормонов, являются так называемые ингибиторы стероидогенеза.

1. Пути угнетения функции надпочечников

Заслуживает внимания возможность селективной блокады ферментов стероидогенеза в надпочечниках. Ингибитор может реагировать с активным центром фермента, имея сходство с субстратом и таким образом нарушая создание комплекса фермент — субстрат. Синтез кортикостероидов (КС) может нарушаться и в случае, когда ингибитор не влияет на связывание субстрата с активным центром, однако тормозит распад комплекса фермент — субстрат. Источником биосинтеза стероидных гормонов является холестерин. Блокада его синтеза на ранних этапах будет способствовать снижению биосинтеза гормонов коры надпочечников. Ингибирование НАД и НАДФ-Н₂ в биосинтезе КС с помощью блокаторов тоже будет существенно тормозить их секрецию. Среди многих соединений, которые могут выступать в роли ингибиторов, наибольший интерес вызывают вещества нестероидной природы. Способность блокировать функцию надпочечников обнаружена во многих различных по строению соединениях, и каждому из них присуща своя специфичность влияния на секрецию КС. Ингибиторы образования КС обнаружены среди различных классов соединений — имидов глутаровой кислоты, производных дифенилэтана, пиридина, имидазола, индола, стильбена, дигидронафталина, тетралона и других. В то же время адренорегуляторные свойства родст-

венных по структуре веществ, как будет показано ниже, имеют своеобразные отличия.

Наиболее удачной, на наш взгляд, является классификация ингибиторов, приведенная в монографии [1], в которой они разделены на 2 группы — ингибиторы секреции адренорегуляторных гормонов и ингибиторы физиологического действия кортикоидов. К первой группе относят соединения, которые вызывают деструктивные изменения в надпочечниках (хлоридан, митотан, лизодрен), ингибиторы синтеза холестерина (кетоканазол) и активности ферментов биосинтеза КС (трилостан), блокаторы ранних стадий стероидогенеза (аминоглутетимид, амфенон), ингибиторы гидроксирования стероидов (этомидат, метопирон). Ко второй группе отнесены инактиваторы КС — эстрогены, которые повышают связывание гормонов с белками плазмы, конкурентные антагонисты КС (альдактон), ингибиторы с политронным и неопределенным действием, блокаторы синтеза белка.

Хотя данная классификация соответствует общим принципам блокирования адренорегуляторной функции, но и она тоже имеет ряд недостатков. Так, хлоридан входит в обе группы. На наш взгляд, необходимо в первую очередь рассматривать, какой из механизмов антикортикального блокирования является главным. Хлоридан в основном вызывает деструкцию надпочечников и тем самым блокирует секрецию кортикостероидов (первая группа), а стимуляция метаболизма (вторая группа) у него выражена слабо. Большинство из приведенных в литературе [1, 2] ингибиторов гормонообразования в надпочечниках имеют лишь теоретическое значение, поскольку наряду с блокированием стероидогенеза они оказывают тяжелое интоксикационное влияние на организм. Сегодня значительно возрос интерес к адренорегуляторным ингибиторам, что обусловлено открытием блокаторов стероидогенеза, в первую очередь среди соединений нестероидной природы.

2. Ингибиторы стеридогенеза в лечении болезни Иценко-Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга — гипоталамо-гипофизарное заболевание, связанное с гиперсекрецией АКТГ гипофизом или его аденомой, что приводит в свою очередь к гиперсекреции КС, в основном глюкокортикоидов. Заболевание чаще всего развивается в возрасте от 20 до 40 лет, хотя встречается у детей и людей старше 50 лет. Частота заболевания составляет 20–22 больных на 1 млн населения в год. Женщины болеют в 5 раз чаще мужчин. У женщин болезнь обычно возникает после родов и аборт в период наибольшей функциональной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой активности. В анамнезе у больных обоих полов встречаются травмы черепа, энцефалит, арахноидит и другие поражения ЦНС.

Избыток КС (в основном кортизола) приводит к ускорению процессов диссимиляции и дезаминирования аминокислот, увеличивает скорость распада белка и замедляет его синтез. Характерным симптомом заболевания является мышечная слабость и гипокалиемия. Избыток гормонов способствует задержке в организме натрия и выведению солей калия, нарушается состояние ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к развитию стойкой гипертензии, нарушаются механизмы регуляции сосудистого тонуса, развивается катаболическое влияние глюкокортикоидов на костную ткань. Разрушение белковых компонентов кости и вторичная деминерализация обуславливают развитие остеопороза. Вывод большого количества кальция почками вызывает нефрокальциноз, образование камней в почках, вторичный пиелонефрит и почечную недостаточность.

Различают 3 степени заболевания — легкая, средняя и тяжелая. Легкая характеризуется умеренной симптоматикой. При тяжелой форме болезни без лечения продолжительность жизни не превышает 5–7 лет.

Для диагностики заболевания определяют уровень АКТГ в плазме крови, фоновый уровень общего, свободного и связанного кортизола в слюне, плазме крови, уровень кортизола в суточной моче, уровень 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) и 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) в суточной моче, уровень 17-кетостероидов (17-КС) в суточной моче [3–8]. Повышение уровня перечисленных выше показателей свидетельствует о возможности болезни Иценко-Кушинга.

Болезнь Иценко-Кушинга необходимо отличать от синдрома Кушинга, обусловленного опухолями надпочечников (АКТГ синдромом), при котором опухоль внежелезистой локализации продуцирует эктопический АКТГ, а также экзогенного гиперкортицизма, функционального гиперкортицизма при пубертатно-юношеском диспитуитаризме и ожирения, сочетающегося с гипертензией и нарушением углеводного обмена. Функциональный гиперкортицизм может наблюдаться также при алкоголизме и беременности.

Синдром Кушинга по клиническим проявлениям не отличается от болезни Иценко-Кушинга, в диагности-

ке этого заболевания важную роль играют топические исследования, необходимые для локализации опухоли и дальнейшего хирургического вмешательства. У взрослых от болезни Иценко-Кушинга следует дифференцировать ожирение.

Во время беременности часто возрастает функциональная активность системы гипофиз — надпочечники. Повышается секреция АКТГ, но симптомы гиперкортицизма у беременных не проявляются, поскольку избыток кортизола депонируется вследствие увеличения продукции белка транскортином, связывающего глюкокортикоиды.

При хроническом алкоголизме развивается так называемый ложный гиперкортицизм с клиническими проявлениями болезни Иценко-Кушинга. Возникновение гиперкортицизма в этих случаях связывают с нарушением функции печени и измененным метаболизмом гормонов. Отказ от алкоголя сопровождается уменьшением симптомов гиперкортицизма.

Лечение при болезни Иценко-Кушинга направлено на нормализацию секреции АКТГ и кортизола. С этой целью применяются несколько видов консервативного и хирургического лечения, предпочтение отдается хирургическому, но в случаях, когда оперативное вмешательство невозможно, применяют медикаментозную терапию ингибиторами гормонообразования, которая направлена на блокаду секреции АКТГ или кортикостероидов. Известно, что серотонинергические нейроны стимулируют секрецию АКТГ, поэтому применение антисеротониновых препаратов ципрогептадина и метерголина [9–11] целесообразно на ранних стадиях заболевания. Ципрогептадин является блокаторм рецепторов серотонина и оказывает тормозящее влияние на секрецию АКТГ на уровне гипоталамуса. При применении его в дозе 24 мг в сутки в течение 3–6 мес наблюдается клиническая ремиссия, при которой наряду с улучшением клинических проявлений болезни Иценко-Кушинга отмечается снижение содержания АКТГ и кортизола в плазме крови. Нормализуется скорость секреции кортизола и восстанавливается суточный ритм секреции АКТГ и кортизола. К сожалению, эффект ципрогептадина временный, и через 1–1,5 мес после отмены препарата секреция АКТГ вновь повышается до начального уровня. Несмотря на кратковременный терапевтический эффект, ципрогептадин с успехом применяется для подготовки больных к операции на гипофизе или надпочечниках.

Метерголин (производное спорыньи), который проявляет антисеротониновую активность, тоже снижает секрецию АКТГ как у практически здоровых людей, так и у людей с болезнью Иценко-Кушинга. Он имеет те же недостатки, что и ципрогептадин. Парлодел (бромкриптин, бромергон, абергин) — агонист дофаминовых рецепторов — ингибирует секрецию пролактина в дозе 2,5–5 мг 2 раза в сутки и также применяется для лечения болезни Иценко-Кушинга. Следует отметить, что препарат необходимо принимать в течение 6 мес и эффективность такой терапии незначительная [9, 10].

Ацедипрол (вольпроат натрия, депанин, орфирил) вызывает клиническую ремиссию у больных болезнью Иценко-Кушинга. Его действие обусловлено ингибирующим влиянием на трансаминазу ГАМК, что приводит к повышению концентрации последней в гипоталамусе. ГАМК, являясь важным нейротрансмиттером ЦНС, тормозит секрецию кортиколиберина и соответственно АКТГ. Препарат назначается в дозе 200 мг 3 раза в день, что приводит к снижению содержания АКТГ в плазме крови, уменьшению экскреции 17-ОКС, свободного кортизола с мочой. Подавление секреции АКТГ достаточно выражено, подтверждается пробой с кортиколиберином — снижен ответ АКТГ на введение кортиколиберина. Считается, что ацедипрол, как и ципрогептадин, и парлодел, более эффективны при аденоме гипофиза [9, 10].

Производные бензодиазепаина (нитразепам, флунизепам) подавляют гипоталамус-гипофиз-надпочечниковую систему, что приводит к снижению уровня АКТГ и кортизола [12].

Необходимо отметить, что приведенные выше препараты лучше применять в комплексе с различными видами лучевой или хирургической терапии, что позволяет улучшить клинический эффект за короткий срок.

В отдельную группу следует отнести соединения с адренортиколитической активностью. Нельсон и Вудард [13], изучая влияние различных инсектицидов на организм животных, отметили, что технический 1,1-ди(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан (ДДД) вызывает резкую атрофию надпочечников. Эти исследования дали толчок для более детального изучения как самого препарата, так и его аналогов, среди которых наиболее активным оказался 1-(2-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан (*o,n'*-ДДД, хлодитан). Выявлено, что перенос атома хлора из *орто*- в *мета*- или *пара*-положения бензольного ядра приводит к ослаблению адренортиколитического действия. Замена атома хлора в молекуле ДДД метильными радикалами существенно не влияет на адренортиколитическую активность препарата, а при введении этильных групп (пертан) — снижает ее. Другие замены 1 или 2 атомов хлора на различные группировки не дали положительного результата [14].

Следует отметить, что хлодитан содержит 99,70 – 100,0 % *o,n'*-ДДД, а митотан и лизодрен до 94,50 % *o,n'*-ДДД, 4 – 5 % ДДД и 0,5 – 1,5 % изомеров ДДТ, поскольку последние препараты выделяют из технического ДДД, в котором содержится *o,n'*-ДДД от 7 до 10 % [14].

Хлодитан блокирует стероидогенное действие АКТГ, подавляет секрецию кортикостероидов и вызывает токсическое повреждение митохондрий клеток надпочечников вплоть до дегенерации и атрофии секреторных элементов паренхимы железы. В митохондриях он подавляет ряд ферментов, отвечающих за отщепления в молекуле холестерина боковой цепи, что приводит к угнетению образования кортизола, альдостерона и дегидроэпиандростерона. Хлодитан назна-

чают, начиная с суточной дозы 1 – 2 г, и повышают ее ежедневно на 1 г каждую неделю до 8 – 12 г в сутки. Препарат устойчив, его период полураспада составляет 20 – 150 дней. Он хорошо аккумулируется жировой тканью и вследствие этого долго в ней хранится, он обнаружен в жировой ткани через 22 мес после отмены терапии. При нормализации содержания гормонов переходят на поддерживающую половинную дозу препарата. Курс лечения составляет 48 – 50 дней (200 – 300 г). Доза 5 – 6 г переносится больными хорошо, более высокие дозы могут вызвать побочное действие: анорексию, тошноту, диарею, кожные высыпания, депрессию. Реже встречается гинекомастия, гиперлипидемия, гипотония и др. Лечение хлодитаном проводится до достижения клинического эффекта, неплохие результаты получены при комбинированном лечении болезни Иценко-Кушинга хлодитаном (митотаном) и рентгенотерапией [15 – 18].

Аминоглутетимид (элиптен, ориметен), который первоначально был применен как противосудорожный препарат, блокирует стероидогенез на более ранних этапах образования КС, подавляя превращение холестерина в прегненолон, и таким образом блокирует образование всех предшественников кортизола, альдостерона, андрогенов. Кроме того, он подавляет ароматизацию адростендиона в эстрон, что позволяет с успехом его применять при лечении рака молочной железы. Препарат применяется в дозе 250 мг 3 – 5 раз в сутки (0,5 – 2 г/сут), при этом у 42 % больных наблюдалось клиническое улучшение и тенденция к нормализации биохимических показателей крови, у 16 % больных улучшение было незначительным и у 42 % больных эффекта от лечения не отмечено. Среди побочных эффектов его применения следует отметить нарушение функций щитовидной и половых желез, тошноту, сонливость, высыпания, головную боль, что снижает его терапевтическую ценность по сравнению с хлодитаном [1, 19].

Важным препаратом в арсенале фармакотерапии болезни Иценко-Кушинга являются метопирон (метирапон, метопиранон). Сначала он использовался как диагностическое средство при болезни Иценко-Кушинга, а позднее его стали применять и как терапевтический препарат, блокирующий финальную стадию (11-β-гидроксилирование) синтеза кортизола [20]. Суточная доза 0,5 – 4 г (от 250 мг дважды в день до 1 г 4 раза в день) в течение 2 – 6 мес. Вследствие особенности действия это средство стимулирует синтез андрогенов, вызывает гирсутизм и вирилизацию. Он не является цитотоксическим препаратом, поэтому побочные явления при его применении проявляются редко [1, 21].

Производное имидазола – кетоконазол (низорал) – долгое время применялось исключительно как противогрибковое средство, впоследствии было обнаружено, что он снижает секрецию кортизола путем блокирования митохондриальных Р-450-зависимых ферментных систем, подавляющих синтез холестерина [22, 23]. Для лечения болезни Иценко-Кушинга препа-

рат назначают в дозе 400 мг 2 раза в сутки (через 12 ч) в течение месяца, а затем дозу снижают до 400 – 600 мг/сут. Имеются данные, что кетоконазол является эффективным лекарственным средством при болезни Иценко-Кушинга, особенно у больных, для которых хирургическая операция невозможна из-за неопределенности аденомы. Аналогичное действие оказывает противогрибковый препарат флуканазол [24].

Другим производным имидазола, который тоже подавляет синтез кортизола, является этомидат [25], при внутривенном введении в дозе 0,2 – 0,3 мг/кг снижает уровень кортизола в сыворотке крови. Он, как и метопирон, является ингибитором 11- β -гидроксилазы, причем как у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, так и у здоровых людей [26].

Из ингибиторов стероидной природы внимания заслуживает мифепристон, который является антагонистом прогестиновых глюкокортикоидных рецепторов. Применение его в нарастающих дозах от 5 до 20 мг в сутки приводит к быстрому клиническому эффекту [9, 27]. Единственный недостаток заключается в том, что невозможно наблюдать за уровнем ответа, поскольку уровень кортизола не снижается и гипокортицизм диагностировать тяжело, его необходимо оценивать по уровню глюкозы в крови.

Среди конкурентных антагонистов альдостерона чаще всего применяется альдактон, который эффективен в дозе 100 – 200 мг (реже 300 мг) в сутки. При снижении концентрации кортизола вдвое дозу уменьшают до 75 – 25 мг [28].

Проявляется интерес к ферментному ингибитору стероидогенеза трилостану [29], который подавляет активность 3- β -ол-дегидрогеназы стероидов. Препарат менее активен по сравнению с вышеперечисленными лекарственными средствами. Его назначают по 30 мг 4 раза в день, повышая дозу до 480 мг в сутки. Контроль — уровень свободного кортизола в крови и моче.

Одним из методов лечения болезни Иценко-Кушинга являются адреналэктомия. Как правило, показателем к ней являются быстро прогрессирующее течение заболевания, а также отсутствие эффекта от консервативных методов лечения. Оперативное вмешательство при данной патологии включает проведение односторонней или двусторонней (тотальной) адреналэктомии, возможно в сочетании с аутотрансплантацией коры надпочечников. Трансплантат размером 10 × 15 мм подсаживают под кожу, что позволяет снизить заместительную терапию ГКС, а в некоторых случаях вообще отказаться от нее.

Односторонняя адреналэктомия, увы, не может обеспечить устойчивый гормональный клинический эффект. В то же время двусторонняя адреналэктомия — тяжелая, травматичная операция, которая требует квалифицированной заместительной терапии. В первые дни суточная доза парентально введенного гидрокортизона должна составлять 250 – 300 мг, в последующие дни дозу снижают до 100 мг в сутки до 8 – 9

дня. Затем инъекции гидрокортизона отменяют и больных переводят на прием преднизолона в дозе 5 – 15 мг в сутки. Преднизолон или другие пероральные КС назначают из такого расчета: 2/3 дозы необходимо принимать утром и 1/3 — в вечернее время.

Сочетание левосторонней адреналэктомии с последующей медикаментозной терапией дает эффект, сравнимый с двусторонней адреналэктомией. Такая комбинированная терапия, как правило, рекомендуется больным болезнью Иценко-Кушинга средней степени тяжести. При тяжелом течении болезни проводится односторонняя и реже двусторонняя адреналэктомия с последующим облучением гипофиза или применением ингибиторов секреции АКГТ (парлодел, циклогептодин, вольпроат натрия, хлодитан (митоган), кетоконазол, метопирон, аминоклутетимид, этомизид).

В последние годы ведущее место в лечении болезни Иценко-Кушинга отводится трансфеноидальному удалению аденомы гипофиза как наиболее патогенетически обусловленному методу лечения. Хлодитан и метопирон эффективны как отдельные лекарственные средства, другие назначаются в комбинациях. Введение этомидата используют в тех случаях, когда больные не могут принимать препараты перорально [30].

3. Ингибиторы секреции КС при лечении злокачественных опухолей коры надпочечных желез

В течение последних 15 лет опухоли надпочечников, которые относятся к наиболее тяжелым формам онкоэндокринной патологии, являются весьма распространенными заболеваниями. Примерно у 1 % лиц в общей популяции находят опухоли надпочечников от 1 см и более. Адренокортикальный рак — редкая опухоль с распространением примерно 2 случая на 1 млн населения в год. Наблюдается повышенная частота данного заболевания среди детей до 5 лет и у взрослых 40 – 50 лет, чаще у женщин, чем у мужчин. Причем опухоли могут быть как гормонально неактивными, так и гормонально активными с гиперсекрецией кортизола, альдостерона, андрогенов и эстрогенов. Последних встречается 50 %, и в структуре хирургической патологии на их долю приходится 10 – 12 % [31]. Одной из наиболее тяжелых злокачественных опухолей надпочечников, которая имеет характерные морфологические черты, высокую активность течения и неудовлетворительный прогноз, является анапластический рак. В немногих случаях он протекает с гормональной гиперсекрецией, что необходимо учитывать при лечении данной патологии. Основным методом в лечении злокачественных опухолей надпочечников является хирургический. Однако для достижения эффективности лечения необходим комплексный терапевтический подход и, в частности, применение медикаментозной терапии. Ее используют для предоперационной подготовки, для профилактики рецидивов и метастаз в послеоперационном периоде, для палиативного лечения неоперабельных опухолей или при генерализации процесса. Основной задачей фармакотерапии злокачественных опухолей надпочечников является торможе-

ние роста опухолей и их медикаментозное разрушение. При гормонально активной опухоли следует использовать медикаменты, которые подавляют гиперсекрецию гормонов или блокируют их действие. Чаще всего для этого применяется хлодитан (митотан), аминоклотеимид, метопирон, кетоконазол, трилостан, мифепристон [32, 33].

В арсенал средств медикаментозного лечения злокачественных опухолей надпочечников, особенно при применении комбинированных схем, необходимо отнести цитостатические препараты: адриамицин, блеомицин, этопозид и др.

Наиболее широкое применение для лечения злокачественных опухолей коры надпочечников получил хлодитан (митотан). Разработано несколько схем его применения [17, 34]. Используют хлодитан при предоперационной подготовке (2–3 недели по 5–8 г в сутки) с целью снижения гормональной гиперпродукции для уменьшения риска операции. Для профилактики послеоперационных рецидивов препарат назначался курсом 150–200 г по 4–5 г в сутки. Если уверенности в радикальности операции не было (опухоль более 15 см в диаметре, разрывы капсулы, нерадикальность диссекции), хлодитан назначался с лечебной целью несколькими курсами по 8–10 г в сутки (курс 250–300 г). При этом частота рецидивов и метастаз была в 3–3,5 раза ниже, чем без применения препарата. После нерадикальных операций (резекции опухоли, разгрузочные операции) хлодитан назначается постоянно по 6–8 г в сутки, при этом продолжительность жизни удавалось продлить до 4 лет. В послеоперационном периоде в связи с удалением у больных отдаленных метастазов (легкие, печень, кости) препарат назначался в максимально переносимых дозах, но курсами 250–300 г. Средняя продолжительность жизни составляла 3,7 года, а один пациент с множественными метастазами в легких прожил 15 лет на хлодитанотерапии [35].

Концепция включения митотана в качестве дополнительной терапии после удаления первичной опухоли, местной лучевой терапии или их комбинации представлена в работе [36], что позволило повысить выживаемость больных в 4 раза. В исследовании на 96 больных [37] отмечается, что при достижении концентрации митотана в крови 14 мг/мл улучшается их выживаемость без зависимости от радикальности удаления опухоли. Однако ряд авторов утверждают, что терапия митотаном скорее всего негативно влияет на выживаемость пациентов [38, 39].

Препаратом, который часто назначается в арсенале фармакотерапии злокачественных опухолей коры надпочечников, является быстродействующий метопирон. Его используют как средство второго ряда для контроля секреции кортизола с обратным эффектом, поскольку он не является цитотоксическим агентом [40].

В литературе [41] приводятся данные о применении кетоконазола при лечении злокачественных опухолей надпочечников. Он действительно эффективен при ги-

перкортицизме, вызванном злокачественными опухолями, но имеет лишь антипролиферативное действие.

Встречаются единичные случаи применения аминоклотеимид [40] и мифепристона [42] при терапии злокачественных опухолей надпочечников. Из приведенных выше лекарственных средств, кроме хлодитана (митотана), остальные препараты не обладают адренорегуляторным эффектом, поэтому их следует назначать только с целью контроля гиперкортицизма, а не как противоопухолевые препараты.

Для лечения злокачественных опухолей кроме вышеприведенных препаратов широко применяются цитотоксические средства общего действия. Потенциальные препараты с антипролиферативным эффектом для лечения адренорегуляторного рака — это доксорубин, этопозид, фторурацил, госсипол, цисплатина и сурамин [42–44]. Некоторые авторы [42, 45] приводят данные об эффективности применения викристина и циклофосфамида.

При применении данных цитотоксических препаратов при лечении адренорегуляторного рака в качестве монотерапии эффект от лечения был неудовлетворительным. Как правило, отмечались тяжелые токсические эффекты гастроинтестинального и неврологического характера. Более оправданной и эффективной оказалась комбинация этих онкологических средств — применение цисплатины и этопозидов и продолжения терапии митотаном. Это позволило у 14 больных повысить уровень ответа до 33 % [45]. Еще лучшие результаты были достигнуты в сочетании этопозидов, доксорубина и цисплатины в комбинации с митотаном — у 28 больных уровень ответа был высоким, причем он наблюдался у больных как с гормонально активными, так и с не функционирующими опухолями. Лечение по данной схеме хорошо переносится, является относительно толерантным, эффективным и сегодня общепринятым [46].

Системная химиотерапия, которая включает применение этопозидов, доксорубина и цисплатины, как правило, используется при лечении поздних стадий болезни для больных, у которых лечение хлодитаном было неэффективным, а также для низко дифференцированного и анапластического адренорегуляторного рака. Монотерапия одним из выше упомянутых препаратов неэффективна, но в комбинации с хлодитаном дает выраженный клинический эффект. Препарат цисплатина по 75–100 мг/м² каждые 3 недели комбинируют с хлодитаном (4–5 г в сутки), что вызывает положительный ответ в 50 % случаев [15, 16, 33, 47].

Таким образом, комбинированная хлодитанотерапия — наиболее приемлемый метод медикаментозного воздействия на злокачественные опухоли надпочечников, что облегчает страдания больных и продлевает продолжительность их жизни. Причем препаратом выбора для деструкции опухолевых клеток является хлодитан (митотан), а метопирон, кетоконазол, аминоклотеимид, ципрогентадин являются средствами второго ряда и могут быть использованы для быстрой ликви-

дации гиперпродукции стероидов и паллиативного улучшения состояния больных.

4. Недостаточность коры надпочечников и их медикаментозная терапия

Надпочечниковая недостаточность (НН) — тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов надпочечниками, возникающее вследствие нарушений функционирования одной или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Как правило, под этим термином различают разные по этиологии и патогенезу варианты гипокортицизма.

В клинической практике в зависимости от скорости развития клинических симптомов заболевания различают хроническую и острую НН. В свою очередь хроническая недостаточность может быть первичной, вторичной или третичной. Первичная НН (болезнь Аддисона) — уменьшение секреции гормонов надпочечниками в результате поражения непосредственно надпочечников (туберкулезный процесс или СПИД). Причиной НН может быть также аутоиммунная деструкция, амилоидоз, метастазы в них при бронхиальном раке или раке молочной железы.

Вторичная недостаточность коры надпочечников — снижение или полное отсутствие секреции АКТГ гипофизом вследствие поражения гипофиза опухолями. Третичная недостаточность коры надпочечников развивается вследствие опухолевого, инфекционного или лучевого поражения гипоталамической области головного мозга, что приводит к снижению синтеза кортиколиберина, ответственного за секрецию АКТГ.

Острая недостаточность коры надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена) — резкое снижение секреции гормонов, которое возникает в результате двусторонних кровоизлияний в железу при сепсисе, антикоагуляционной терапии и двустороннем тромбозе сосудов надпочечников [48 – 50].

При первичной, вторичной и третичной НН в роли заместительной терапии используют глюкокортикоиды — гидрокортизон (кортизол), кортизон-ацетат и преднизолон. Следует отметить, что глюкокортикоидная активность последнего превышает таковую гидрокортизона в 4 – 5 раз, однако минералокортикоидная активность вдвое слабее, чем у гидрокортизона. Часто в лечении НН применяют дексаметазон, у которого отсутствует минералокортикоидная активность, но как глюкокортикоид он активнее гидрокортизона примерно в 30 раз. Во время лечения вторичного или третичного гипокортицизма нет необходимости в применении природных стероидных гормонов, можно использовать их синтетические аналоги (фторсодержащие — бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон, флудрокортизон) и преднизолон, метилпреднизолон и мазепридон. Следует отметить, что во фторсодержащих препаратах минералокортикоидная активность отсутствует, у других — присутствует, хотя она значительно ниже, чем в естественных глюкокортикоидах. Нередко возникает необходимость в комплексном лечении как глюкокортикоидами, так и минералокортикоидами,

вместо которых чаще применяется флудрокортизон, минералокортикоидная активность которого в сотни раз превышает активность гидрокортизона.

При острой НН лечение начинается с введения высоких доз (100 мг) гидрокортизона одномоментно. После достижения клинических сдвигов на вторые, третьи сутки дозу глюкокортикоидов постепенно снижают, при необходимости применяют флудрокортизон [9, 10].

В мире насчитывается около 0,5 млн больных с хронической НН, которые нуждаются в заместительной гормональной терапии. К сожалению, арсенал фармакологических средств для лечения больных с этой патологией ограничен, для решения этой проблемы необходимо объединить усилия как химиков-синтетиков, фармацевтов так и фармакологов.

Таким образом, наиболее эффективным медикаментозным средством при лечении гормональной гиперфункции надпочечников является хлоридан (митоган, лизодрен). Для угнетения гиперпродукции стероидных гормонов с меньшей эффективностью могут быть использованы и другие ингибиторы — амфенон, аминоглутетимид, этомидат, кетокеназол и метапирон. При лечении злокачественных опухолей надпочечников лучшие результаты получены при комбинации цитотоксических препаратов (госсипол, дексорубицин, этопозит, мифепристон, цисплатина) с хлориданом или митоганом, причем важно контролировать концентрацию *o,n'*-ДДД в организме. При надпочечниковой гормональной недостаточности для заместительной терапии следует использовать как натуральные стероидные гормоны, так и их синтетические аналоги — гидрокортизон (кортизол), кортизон-ацетат, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон, флудрокортизон и другие.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Комиссаренко, А. Г. Резников, *Ингибиторы функции коры надпочечных желез*, Здоров'я, Киев (1972).
2. P. Igaz, Z. Tömböl, P. Szabo, et al., *Cur. Med. Chem.*, **15**(26), 2734 – 2747 (2008).
3. М. Янева, Г. Кириллов, К. Клинов и др., *Эндокринология*, **11**(1), 26 – 32 (2006).
4. Y. Marcus-Perlman, K. Tordyman, Y. Greenman, et al., *Clin. Endocrinol.*, **64**(2), 215 – 218 (2006).
5. *Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань*, М. Д. Тронька (ред.), Здоров'я України, Київ (2007).
6. *Амбулаторная помощь эндокринному больному*, А. С. Ефимова (ред.), Здоров'я, Киев (1988).
7. М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская, *Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний*, Медицина, Москва, (2002).
8. И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Е. И. Марова и др., *Болезни органов эндокринной системы. Руководство для врачей*, Медицина, Москва (2000).
9. *Компендиум 2006 — лекарственные препараты*, В. Н. Коваленко, А. П. Викторова (ред.), Морион, Киев (2006).
10. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, ООО Новая волна, Москва (2005).
11. E. Louiset, D. Cartier, V. Contesse, et al., *Endocr. Res.*, **30**(4), 951 – 954 (2004).

12. K. Müssig, E. Friess, S. Wudy, et al., *Clin. Endocrinol.*, **65**(4), 549 – 551 (2006).
13. A. A. Nelson, G. Woodard, *Arch. Pathol (Chicago)*, **48**, 387 – 394 (1949).
14. Я. Г. Баллон, М. Д. Шульман, В. В. Корпачев, *Хим.-фарм. журн.*, **18**(2), 163 – 166 (1984); *Pharm.-Chem. J.*, **18**(2), 98 – 100 (1984).
15. А. М. Кваченюк, *Клин. хирургия*, **8**, 44 – 46 (2001).
16. А. М. Кваченюк, *Лікарська справа*, **8**, 52 – 54 (2003).
17. И. В. Комиссаренко, С. И. Рыбаков, *Фармакол. вісн.*, **1**, 50 – 53 (2000).
18. А. М. Кваченюк, *Ендокринологія*, **9**(2), 207 – 214 (2004).
19. О. П. Богатырев, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (1989).
20. P. J. Trainer, M. Besser, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **23**, 571 – 577 (1994).
21. J. A. Verhelst, P. J. Trainer, T. A. Howlett, et al., *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **35**, 169 – 178 (1991).
22. N. Sonino, M. Boscato, A. Paolette, et al., *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **35**, 347 – 353 (1991).
23. S. C. Chou, I. D. Lin, *Endocr. J.*, **47**(4), 401 – 406 (2000).
24. S. G. Albert, M. J. Deleon, A. B. Silverberg, *Crit. Care Mol.*, **29**, 668 – 670 (2001).
25. H. M. Schulte, G. Benker, D. Reinwein, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **70**(5), 1426 – 1430 (1990).
26. M. Vinclair, C. Broux, P. Faure, et al., *J. Intensive Care Med.*, **22**(2), 111 – 117 (2007).
27. H. Ahlman, A. Khorram-Manesh, S. Jansson, et al., *World J. Surg.*, **25**, 927 – 933 (2001).
28. P. Ye, T. Yamashita, D. M. Dollcok, et al., *Horm. Metab. Res.*, **41**(1), 35 – 39 (2009).
29. S. J. Kenefick, R. Neiger, *J. Smal. Anim. Pract.*, **49**(3), 139 – 143 (2008).
30. L. K. Nieman, *Pituitary*, **5**(2), 77 – 82 (2002).
31. S. R. Bornstein, C. A. Stratakis, G. R. Chrousos, *Ann. Intern. Med.*, **130**, 759 – 771 (1999).
32. A. P. Dackiw, J. E. Lee, R. F. Gagel, *World J. Surg.*, **25**, 914 – 926 (2001).
33. A. Patalano, V. Brancato, F. Mantero, *Horm. Res.*, **71**(1), 99 – 104 (2009).
34. А. М. Кваченюк, *Лікарська справа*, **8**, 64 – 67 (2004).
35. С. И. Рыбаков, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Киев (1990).
36. D. E. Schteingart, A. Motazed, R. A. Noonan, et al., *Arch. Surg.*, **117**, 1142 – 1149 (1982).
37. H. R. Naak, J. Hermans, S. J. Van de Velde, et al., *Br. J. Cancer*, **69**, 947 – 953 (1994).
38. L. Barson, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**, 1488 – 1493 (1999).
39. M. Kjellman, C. Larsson, M. Backdahl, *World J. Surg.*, **25**, 949 – 956 (2001).
40. P. J. Trainer, M. Besser, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **23**, 571 – 577 (1994).
41. N. Sonino, M. Boscaro, A. Paolette, et al., *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **35**, 347 – 353 (1991).
42. H. Ahlman, A. Khorram-Manesh, S. Jansson, et al., *World J. Surg.*, **25**(7), 927 – 933 (2001).
43. F. Andres, F. Grunenberger, J. E. Kurtz, et al., *Presse Med.*, **26**, 880 – 887 (1997).
44. R. Bonacci, A. Gigliotti, E. Baudin, et al., *Br. J. Cancer*, **78**, 546 – 560 (1998).
45. J. Miller, L. Crapo, *Endocrine Rev.*, **14**(4), 443 – 458 (1993).
46. M. Schlumberger, M. Ostronoff, M. Bellaiche, et al., *Cancer*, **61**(8), 1492 – 1494 (1988).
47. А. Кваченюк, *Endocrinologia Polska*, **58**(3), 263 – 264 (2007).
48. Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, *Проблемы эндокринолог.*, **43**(5), 39 – 47 (1997).
49. Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, И. И. Бузиашвили, *Проблемы эндокринолог.*, **44**(4), 46 – 55 (1998).
50. Е. П. Носонов, *Рус. мед. ж.*, **7**(8), 364 – 370 (1999).

Поступила 02.07.12

PHARMACOTHERAPY OF PATHOLOGICAL STATES OF ADRENAL GLANDS

Ya. G. Bal'on

V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Academy of Medical Sciences of Ukraine, ul. Vyshgorodska 69, 04414 Kiev, Ukraine

Recent advances in the pharmacological treatment of hormonal hyperfunction and deficiency of adrenal glands is reviewed.

Keywords: adrenal glands, corticosteroids, inhibitors, Itsenko – Cushing disease, malignant tumors, deficiency of adrenal glands cortex