

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODDZIAŁEM ANALITYKI MEDYCZNEJ
STUDIUM KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO

PRACA POGLĄDOWA
SPECJALIZACJA Z ZAKRESU FARMACJI KLINICZNEJ

**FARMAKOLOGICZNE POSTĘPOWANIE
W ZESPOLE CUSHINGA**

mgr farm. Agnieszka Wiśniewska Imiołek

opiekun pracy
specjalista farmacji klinicznej
mgr farm. Marek Sekular

Spis treści

1. Wstęp i Etiologia	3
2. Objawy.....	3
3. Diagnostyka.....	4
4. Leczenie.....	5
4.1. Inhibitory steroidogenezy.....	8
4.1.1. Metyrapon.....	8
4.1.2. Ketokonazol	9
4.1.3. Lewoketokonazol.....	9
4.1.4. Etomidat.....	9
4.1.5. Osilodrostat.....	10
4.2. Kabergolina	10
4.3. Pasyreotyd	11
4.4. Mifepryston	11
5. Podsumowanie.....	12
6. Bibliografia.....	13

1. Wstęp i Etiologia

Zespół Cushinga (ang. Cushing Syndrome, CS) to rzadki zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GSK) w organizmie. Wysokie stężenie hormonów może mieć pochodzenie:

- endogenne – stale utrzymujące się nadmierne wydzielanie GSK przez korę nadnerczy. Zaburzenia endogenne dzielą się na:
 - niezależne od ACTH (hormon adrenokortykotropowy, kortykotropina) – stanowiące postać nadnerczową nadczynności (pierwotna nadczynność nadnerczy);
 - zależne od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy) – w tym przypadku wyróżnia się:
 - postać przysadkową (nadmierne wytwarzanie ACTH przez gruczolak przysadki) zwaną chorobą Cushinga (ang. Cushing Disease, CD)
 - zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej np. rak płuca (rzadziej);
 - zespół ektopowego wydzielania kortykoliberyny (CRH) (najrzadziej);
- egzogenne – spowodowane przyjmowaniem leków glikokortykosteroidowych.

Częstość występowania endogennego zespół Cushinga wynosi od 0,7 do 2,4 na milion mieszkańców rocznie według EMA (ang. European Medicines Agency), a choroba Cushinga stanowiąca najczęstszą postać zespołu Cushinga (odpowiada za ok. 70% przypadków). [1] Zachorowanie na CD czterokrotnie zwiększa ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną. W przypadku gdy hiperkortykozelemia jest trudna do kontroli to 50% chorych umiera w okresie 5 lat od diagnozy. Chorują głównie dorosłe kobiety (4-8 razy częściej niż mężczyźni) w wieku 20-40 lat. Rokowanie, co do wyleczenia jest dobre, gdyż skuteczność zabiegu operacyjnego w wiodących ośrodkach neurochirurgicznych przekracza 90%, jednak na dalszy przebieg leczenia wpływa poziom zaawansowania powikłań i hiperkortyzolemia. Wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie mogą spowodować ustąpienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Osoby wyleczone z choroby Cushinga wymagają dalszej obserwacji, ponieważ u 20% chorych dochodzi do nawrotu choroby. U dzieci CD występuje rzadko, do 10 r.ż. sporadycznie (stanowi w tej grupie najrzadszą przyczynę hiperkortyzolemii).

2. Objawy

Najbardziej swoistymi objawami hiperkortyzolemii są: [2]

- otyłość centralna
- "twarz księżycowata"
- "bawoli kark"
- zanik mięśni kończyn
- trudno gojące się rany, owrzodzenia

- czerwone rozstępy
- skłonność do siniaczenia
- skłonność do hiperglikemii, hipercholesterolemii
- osteoporoza

W 75% przypadków CD obserwuje się zaburzenie czynności gonad, ponieważ hiperkortykolemia hamuje wydzielanie gonadotropin. U kobiet hiperandrogenizm prowadzi do wystąpienia trądziku, hirusytyzmu, zaburzeń miesiączkowania oraz depresji. Takie objawy nakładają się na symptomatologię zespołu wielotorbielowatych jajników. Z kolei nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna i upośledzona tolerancja glukozy często rozpoznawana jest jako zespół metaboliczny. Mężczyźni skarżą się na zaburzenia libido, zaburzenia wzdrodu i niepłodność. Wywiad i badanie przedmiotowe powinno zostać przeprowadzone starannie i dokładnie, aby nie doszło do nieprawidłowego rozpoznania.

3. Diagnostyka

Standardowymi testami przesiewowymi w diagnostyce zespołu Cushinga są: [3]

- Test hamowania z użyciem 1 mg deksametazonu (DXM), polega na podaniu tabletki 1 mg DXM przed snem (ok. 23.00–24.00), a następnie oznaczeniu kortyzolu w próbce krwi pobranej na czczo następnego dnia rano (8.00–9.00). Test jest łatwy do wykonania, możliwy do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych.
- Pomiar stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu. Mocz zbierany jest przez 24 godziny, łącznie z pierwszą porcją moczu następnego dnia rano po przebudzeniu. Zaleca się oznaczenie wolnego kortyzolu w co najmniej dwóch dobowych zbiórkach moczu.
- Oznaczanie stężenia kortyzolu (we krwi lub ślinie) późnym wieczorem (23.00–24.00). Dla zespołu Cushinga charakterystyczne jest podwyższone stężenie kortyzolu w godzinach wieczornych, podczas gdy u osób zdrowych to stężenie jest niskie.

Po laboratoryjnym potwierdzeniu nadmiaru kortyzolu w organizmie wykonuje się badania obrazowe, są to:

- tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny nadnerczy (jeśli wyniki badań hormonalnych wskazują na obecność guza nadnerczy),
- rezonans magnetyczny okolicy przysadki,
- tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej,
- USG tarczycy,
- badania radioizotopowe (poszukiwanie pozaprzysadkowego guza wydzielającego ACTH).

4. Leczenie

Pierwszą linią leczenia CD jest zabieg chirurgiczny – przezklinowa selektywna adenomektomia przysadki (TSS). Jeżeli zabieg nie przynosi spodziewanego efektu, wdrażane jest leczenie drugiej linii, którym może być powtórny zabieg chirurgiczny, radioterapia lub obustronna adrenalektomia. Leczenie farmakologiczne stosuje się w celu opanowania objawów hiperkortyzolemii w okresie przedoperacyjnym albo w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. [3,4,9] Obowiązujące zalecenia przedstawiono w Tabeli 1.

Organizacja	Data	Kraj	Rekomendowane interwencje
NCCN 2.2020 (National Comprehensive Cancer Network)	2020.07.24	USA	<p>Wytyczne dotyczące leczenia guzów neuroendokrynych i guzów nadnerczy (2A) – Zespół Cushinga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przy pojawiających się łagodnych zmianach należy stosować zalecenia ES 2015 (Nieman 2015). • W przypadku guza <4cm należy przeprowadzić adrenalektomię ze względu na podejrzenie raka. • W przypadku guza >4 cm należy wykonać badania w kierunku obecności przerzutów. Przy braku należy wykonać adrenalektomię, w przypadku występowania przerzutów należy postępować jak przy nowotworach kory nadnerczy. <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: 2A - rekomendacja oparta o słabej jakości dowody naukowe, konsensus NCCN, że dane postępowanie jest właściwe.</p>
ESE 2018 (The European Society of Endocrinology)	2018.01	Europa	<p>Obecnie jedynym lekiem, którego działanie ukierunkowane jest na przysadkę mózgową zarejestrowanym w leczeniu choroby Cushinga jest pasyreotyd. W badaniu, w którym udział wzięło 162 chorych lek ten doprowadził do normalizacji stężenia kortyzolu u 26% chorych. Ograniczone są natomiast dane dotyczące jego skuteczności w zakresie redukcji wielkości guza. Obecnie nie jest potwierdzone, aby leki z grupy agonistów dopaminy wywierały wpływ na wzrost guzów korykotropowych.</p>

	2018 rok	Europa	<p>Wytyczne dotyczące optymalnej diagnozy i leczenia zespołu Cushinga</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru zespołu Cushinga zależnego od przysadki jest operacyjne usunięcie guza przysadki. W przypadku wystąpienia pooperacyjnej hiperkortyzolemii należy rozpocząć leczenie substytucyjne hydrokortyzonem, aż do przywrócenia funkcji osi przysadka-nadnercza. Po niepowodzeniu leczenia operacyjnego w drugiej linii leczenia można zastosować radioterapię • Farmakoterapia przy pomocy inhibitorów steroidogenezy nadnerczowej (metyrapon, ketokonazol) może być stosowana w okresie przedoperacyjnym w celu opanowania objawów hiperkortyzolemii i jej szkodliwych skutków, a także być może zmniejszeniu powikłań pooperacyjnych. Farmakoterapia może być stosowana w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. Leczenie farmakologiczne należy również zastosować u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia było nieskuteczne, zanim zostanie przeprowadzona obustronna adrenalektomia. • Skuteczność i bezpieczeństwo terapii farmakologicznych ukierunkowanych na czynność wydzielniczą guza przysadki, takich jak kabergolina i pazyreotyd u pacjentów z gruczolakami przysadki wydzielającymi ACTH pozostaje obecnie w sferze badań. <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>
ES 2015 (The Endocrine Society)	2015.07.29	Świat	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się zastosowanie inhibitorów steroidogenezy w następujących sytuacjach: leczenie drugiej linii po leczeniu chirurgicznym z dostępu przez zatokę klinową z lub bez radioterapią/radiochirurgią; jako podstawowe leczenie ektopowego ACTHzależnego zespołu Cushinga (EAS) u pacjentów z ukrytym lub przerzutowym EAS; oraz jako leczenie wspomagające w celu zmniejszenia poziomu kortyzolu w raku nadnerczy

			<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory steroidogenezy stosowane w leczeniu choroby Cushinga: <ul style="list-style-type: none"> ○ ketokonazol: szybkie działanie; może powodować działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, dyskrazję wątroby (śmiertelną), hipogonadyzm męski; wymaga środowiska kwasowego do biologicznej aktywności, wchodzi w interakcje z innymi lekami; 400-1600 mg/dzień, dawkowany co 6-8 godzin; ○ metyrapon: szybkie działanie; może powodować działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, hirsutyzm, nadciśnienie, hipokaliemię; 500 mg-6 g/dzień, dawkowany co 6-8 godzin ○ mitotan: adrenolityk, powolne działanie, lipofilowy, długi okres półtrwania; teratogeny, może powodować działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego, ginekomastię, obniżenie liczby białych krwinek i T4, wzrost parametrów oceny funkcjonowania wątroby i globuliny wiążącej kortykosteroidy, wchodzi w interakcje z innymi lekami; dawka początkowa to 250 mg, następnie 500 mg-8 g/dzień ○ etomidat: szybkie działanie, podawany dożylnie w bolusie, wymaga kontrolowania na oddziale intensywnej terapii. • Sugeruje się leczenie farmakologiczne ukierunkowane na guza przysadki u pacjentów z chorobą Cushinga (CD), u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem • Leki oddziałujące na przysadkę stosowane w leczeniu choroby Cushinga <ul style="list-style-type: none"> ○ kabergolina: obserwowane działania niepożądane to astenia, dolegliwości ze strony układu
--	--	--	---

			<p>pokarmowego oraz zawroty głowy; 1-7 mg/tydzień;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ pasyreotyd: najbardziej skuteczny przy UFC <2-krotności normy; podawany s.c.; działania niepożądane obejmują biegunkę, nudności, kamicę żółciową, hiperglikemię, przewlekły wzrost parametrów oceny funkcjonowania wątroby i wzrost odstępu QTc; 600-900 µg/2 x dziennie;
--	--	--	---

Tabela 1 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. [12]

4.1. Inhibitory steroidogenezy

Lekami najskuteczniejszymi stosowanymi jako leki pierwszego rzutu są inhibitory steroidogenezy nadnerczowej: metyrapon, ketokonazol, lewokonazol i etomidat. Ze względu na mechanizm działania nie wpływają one na stężenie ACTH ani na wzrost guza, jednak zmniejszają wytwarzanie kortyzolu i łagodzą takie objawy jak hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze i retencja płynów. [10] Jeśli inhibitory steroidogenezy są źle tolerowane lub jeśli u pacjenta występuje łagodna postać CD, wówczas można zastosować leki o działaniu ośrodkowym, takie jak kabergolina i pasyreotyd, choć ich skuteczność nie jest już tak dobra. Celem stosowania wszystkich wymienionych wyżej leków jest uzyskanie średniego stężenia kortyzolu w surowicy w zakresie 150–300 nmol/l w 5- lub 3-punktowym profilu dobowym kortyzolu. [3] Innym mechanizmem działania cechuje się mifepryston, który jest antagonistą receptora glikokortykoidowego, jednak doświadczenie ze stosowaniem tego leku jest jak na razie ograniczone. [5]

4.1.1. Metyrapon

Dawka początkowa metyraponu to 250–500 mg trzy razy na dobę doustnie, a dawka maksymalna wynosi 1500 mg cztery razy na dobę. [9] Lek znacznie obniża stężenie kortyzolu po dwóch godzinach, a średnie stężenie kortyzolu poniżej 400 nmol/l zwykle uzyskiwane jest po okresie, którego mediana u większości pacjentów wynosi dwa tygodnie. Działaniami niepożądanymi leku są nudności i wymioty, narastająca hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze, obrzęki, hirsutyzm i trądzik. Długotrwałe stosowanie nie jest zalecane u młodych kobiet, u których preferowanym lekiem jest ketokonazol. [3] Preparatem handlowym jest Metopirone 250 mg kapsułki miękkie.

4.1.2. Ketokonazol

Ketokonazol klasyfikowany jest do leków przeciwgrzybiczych. Hamuje 11β -hydroksylazę i $17,20$ -liazę w szlaku syntezy steroidów zmniejszając w ten sposób wytwarzanie kortyzolu i androgenów. Zalecana dawka początkowa to 200 mg dwa razy na dobę. Jeśli jest dobrze tolerowana, może zostać zwiększona do dawki maksymalnej wynoszącej 400 mg trzy razy na dobę. Pełny efekt terapeutyczny w zakresie kontroli hiperkortyzolemii ujawnia się w ciągu kilku tygodni, a przy starannym monitorowaniu kortyzolemii rzadko dochodzi do rozwoju niedoczynności kory nadnerczy. Długotrwałe leczenie prowadzi do opanowania hiperkortyzolemii u 51,5% pacjentów. Podczas stosowania leku obligatoryjnie należy wyłączyć inhibitory pompy protonowej, ponieważ do wchłonięcia substancji wymagane jest środowisko kwaśne. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wysypka oraz nieprawidłowe wyniki oznaczenia aktywności enzymów wątrobowych (podwyższona aktywność aminotransferaz i GGTP), czemu mogą nie towarzyszyć objawy kliniczne (choć w jednym na 15 000 przypadków może występować ból w prawym górnym kwadrancie brzucha z ostrą niewydolnością wątroby.) Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, o ile nie przekracza ono 3-krotności górnej granicy normy, nie stanowi przeciwwskazania do stosowania ketokonazolu, jednak w tym przypadku czynność wątroby wymaga uważnego monitorowania. Zwykle wysypka i objawy hepatotoksyczności pojawiają się w pierwszym tygodniu leczenia lub po zwiększeniu dawki. [9] Ze względu na działanie antyandrogenowe u mężczyzn może dojść obniżenia libido, zaburzenia wzdrodu lub ginekomastię, w związku z czym istnieje wskazanie do kontroli porannego stężenia testosteronu. [3,5]

4.1.3. Lewoketokonazol

Skuteczność lewoketokonazolu w terapii endogennego zespołu Cushinga wykazano w otwartym badaniu III fazy (SONICS). Z kolei w badaniu (LOGICS) oceniano specyficzność substancji w normalizacji kortyzolu. Ogólnie lek był dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa był możliwy do opanowania przy odpowiednim monitorowaniu. Leczenie lewoketokonazolem przynosiło korzyści pacjentom normalizując poziom hormonów oraz wpływając korzystnie na profil lipidowy. Nudności, hipokaliemia, ból głowy oraz nadciśnienie tętnicze były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi. [11] Preparatem dostępnym na rynku jest Recorlev, tabletki 150mg.

4.1.4. Etomidat

Etomidat jest jedynym preparatem dożylnym dostępnym w leczeniu pacjentów z ostrymi objawami CD, którzy nie są w stanie przyjmować leków doustnie i którzy ze względu na stan ogólny nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego. Lek hamuje 11β - i 18 -hydroksylazę oraz

17,20-liazę. Etomidat działa w ciągu pierwszych 12 godzin i stabilizuje kortykozelemię. Może wywoływać niedoczynność kory nadnerczy, dlatego podczas jego podawania co 4 godziny należy kontrolować stężenie kortyzolu i potasu. Etomidat jest lekiem znieczulającym i sedacyjnym powinien być stosowany na oddziale intensywnej terapii. Dawki początkowa wynosi 2 mg/h, obierając za cel uzyskanie stężenia kortyzolu w surowicy w zakresie 500–800 nmol/l u pacjentów ciężko chorych (np. z powodu współistniejącej infekcji), a po jej ustąpieniu 150–300 nmol/l. Takie postępowanie jest praktykowane przez A. Juszcak oraz A. Grossman w Churchill Hospital Wilelka Brytania. W trakcie leczenia może być konieczne równoległe podawanie wlewu hydrokortyzonu z szybkością 0,5–2,0 mg/h. [3,4] Preparatem dostępnym na rynku jest Etomidat Lipuro emulsja do wstrzykiwań 20mg/10ml.

4.1.5. Osilodrostat

Wskazanie do stosowania Osilodrostatu jest endogeny zespół Cushinga. Najczęstszymi działaniami niepożądanym są zmęczenie, nudności, bóle głowy oraz obrzęki. Jednak najpoważniejszym jest szybkie i nieregularne bicie serca, spowodowane wydłużeniem odstępu QT, wtedy należy przerwać terapię. Ponadto lek potencjalnie prowadzi do hipokaliemii, dlatego należy prowadzić uważną obserwację stężenia potasu. Ogólnie Osilodrostat jest dobrze tolerowany i ma dobry profil bezpieczeństwa, co wpływa na jego rekomendację wśród lekarzy. [13] Preparatem dostępnym na rynku jest Isturisa 1mg, 5mg, 10mg tabletki powlekane. Warto przyjrzeć się nieschematycznemu podejściu do leczenia Łukaszowi Działach, który w swojej pracy przedstawił przypadek medyczny 32- letniej kobiety, z zdiagnozowaną ciężką chorobą zależną od ACTH. Zastosował On wlew etomidatu, który pozwolił na szybkie opanowanie hiperkortykozelemii, a następnie utrzymał stabilny poziom kortyzolu przy monoterapii osilodrostatem. Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane i wysoce skuteczne. W pracy przedstawiono potencjał, bezpieczeństwo i tolerancję terapii dwoma inhibitorami steroidogenezy, etomidanem i osilodrostatem Aby potwierdzić przypadek, konieczne są uzupełniające obserwacje, badania i analizy. Warto jednak wykorzystać synergistyczne działanie antykortyzolowe tych dwóch leków. [4,12]

4.2. Kabergolina

Kabergolina jest agonistą receptorów dopaminergicznych. Wywiera działanie ośrodkowe hamując wydzielanie prolaktyny. Dane na temat skuteczności w Chorobie Cushinga są ograniczone. Receptory D2 obecne są na komórkach gruczolaków kortykotropowych w 75–83% badanych. Na podstawie analizy niezbyt licznych serii przypadków stwierdzono, że kabergolina w dawkach wynoszących 1–7 mg na tydzień prowadzi do opanowania hiperkortykozelemii u 25–40% pacjentów w chorobie Cushinga. Godbout i wsp. przeprowadzili badanie na 30 pacjentach i stwierdzili, że kabergolina stosowana w średniej dawce 2 mg/tydzień prowadziła do uzyskania kontroli nad stężeniem wolnego kortyzolu w moczu i nad objawami klinicznymi CD u 30% pacjentów z przetrwałą lub nawrotową CD w czasie

obserwacji wynoszącym średnio 37 miesięcy. [7] Lek jest dobrze tolerowany, a do często występujących działań niepożądanych zalicza się nudności i zawroty głowy. W przypadku długotrwałego leczenia mogą wystąpić wady zastawkowej serca. Preparatem dostępnym na rynku jest Dostinex 0,5 mg tabletki.

4.3. Pasyreotyd

Pasyreotyd to analog somatostatyny wykazujący powinowactwo do większości receptorów somatostatynowych: SST1-3 i SST5. W jednym z analiz stwierdzono, że 38% komórek gruczolaka korykotropowego wykazuje ekspresję receptora SST5, dlatego też z lekiem tym wiązano duże nadzieje. Colao i wsp. opublikowali wyniki badania wieloośrodkowego III fazy z udziałem 162 pacjentów z chorobą Cushinga, którzy otrzymywali pasyreotyd w dawce 600 µg albo 900 µg dwa razy na dobę podskórnie. Po 12 miesiącach stosowania leku, stwierdzono normalizację stężenia wolnego kortyzolu w moczu jedynie u 25% pacjentów otrzymujących wyższą dawkę i 13% pacjentów otrzymujących niższą dawkę preparatu. Na badany lek zareagowali głównie pacjenci z łagodną lub umiarkowaną hiperkortyzolemią. [8] U 73% pacjentów doszło do pojawienia się hiperglikemii *de novo* bądź do nasilenia obecnej już uprzednio hiperglikemii, mimo obniżającego się stężenia kortyzolu, przy czym 46% pacjentów wymagało zastosowania leków hipoglikemizujących. Profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny. Inhibitory glikoproteiny P (klarytromycyna, ketokonazol, cyklosporyna i werapamil) mogą zwiększać stężenie leku we krwi, ale kliniczne następstwa tej potencjalnej interakcji nie są znane. Pasyreotyd wydłuża odstęp QT, dlatego należy monitorować pracę serca podczas jednoczesnego stosowania preparatu z β – adrenolitykami (propranolol, metoprolol, sotalol), blokerami kanałów wapniowych (werapamil i diltiazem), inhibitorami acetylocholinoesterazy (fizostygmina, rywastygmina). W przypadku przedawkowania występuje biegunka, którą leczy się objawowo. [8] W badaniu przeprowadzonym przez Feelders i wsp. połączono terapię pasyreotydem (300-750 mg/d) z kabergoliną (1,5-4,5 mg/tydzień), a ketokonazolem (600mg/dzień). Zaobserwowano poprawę kliniczną i normalizację parametrów. Badanie kliniczne II fazy CAPACITY oceniło skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego podejścia, ustalono również schemat dawkowania. [5] Preparatem dostępnym na rynku jest Signifor w dawkach 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60 mg, proszku do sporządzenia zawiesiny do wstrzyknięcia podskórnego.

4.4. Mifepryston

Mifepryston jest antagonistą receptora progesteronowego i glikokortykoidowego. Jest to środek wczesnoporonny. Doświadczenie ze stosowaniem tego leku w CD jest ograniczone, w związku z czym mifepryston powinien być brany pod uwagę wyłącznie w leczeniu uzupełniającym. Podczas terapii poziom ACTH i kortyzolu pozostaje podwyższony, w związku z czym monitorowanie opiera się wyłącznie na podstawie oceny klinicznej. Ponieważ duże stężenia kortyzolu oddziałują na receptory mineralokortykoidowe, poważnymi

problemami w trakcie leczenia są nadciśnienie tętnicze, retencja wody i hipokaliemia. Na podstawie wyników badania autorstwa Flesariu i wsp. z udziałem 43 pacjentów z CD leczonych mifeprystonem, w którym wykazano poprawę w zakresie pola powierzchni pod krzywą stężenia glukozy w teście tolerancji glukozy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, a także poprawę w zakresie poziomu HbA1c (spadek z 7,4% do 6,2%) u pacjentów z wcześniej rozpoznaną cukrzycą. [6] Lek ten został zarejestrowany w 2012 roku przez Agencję Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) do stosowania w leczeniu hiperglikemii związanej z zespołem Cushinga. Preparatem handlowym na rynku jest Korlym 300 mg tabletki.

5. Podsumowanie

Choroba Cushinga występuje rzadko, jest schorzeniem złożonym, endokrynologicznym, wymagającym leczenia wielodyscyplinarnego. Farmakologiczne postępowanie jest zalecane jako druga linia leczenia w okresie przedoperacyjnym, bądź jako terapia dla chorych, którzy nie mogą zostać poddani zabiegowi operacyjnemu, lub u których nie przyniósł on skutku. Należy zapoznać się z możliwościami jakie dają nowe generacje leków lub dobrać preparaty w taki sposób, aby jakość terapii była najbardziej efektywna i komfortowa dla pacjenta. [5] W tym celu wiedza i obecność farmaceuty podczas leczenia jest uzasadniona. Obecnie najbardziej poznanymi lekami, które dają szybką, trwałą i skuteczną kontrolę nad chorobą są inhibitory steroidogenezy. Ich profil bezpieczeństwa i interakcje są najlepiej przebadane. Z farmakologicznej wiedzy oraz z klinicznej praktyki ketokonazol powinien być preferowany u kobiet i pacjentów bez ciężkiej choroby wątroby, z kolei lewokonazol może stanowić alternatywę dla klasycznego ketokonazolu, ponieważ ma większą siłę działania i potencjalnie mniejszą hepatotoksyczność w porównaniu ze swoim enancjomerem. Metyrapon powinien być preferowany u mężczyzn i pacjentów bez ciężkiej lub niekontrolowanej hipokaliemii. Ketokonazol, i metyrapon mogą być stosowane w leczeniu krótkotrwałym, a nie długotrwałym. Osilodrostat jest najlepszym wyborem w leczeniu długotrwałym u pacjentów słabo przestrzegających schematu wielokrotnego podawania na dobę oraz u pacjentów bez ciężkiej lub niekontrolowanej hipokaliemii. Jednoczesne stosowanie inhibitorów steroidogenezy z preparatami działającymi na przysadkę mózgową, polepszają profil skuteczności leków, umożliwiając potencjalne stosowanie niższych dawek każdego z nich i hipotetycznie zmniejszają częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z pojedynczymi substancjami. Konieczne są dalsze badania dotyczące terapii skojarzonej, ale dotychczasowe doniesienia podają, że takie działanie synergistyczne nie tylko poprawia jakość życia pacjenta, ale również zmniejsza koszty terapii. [5,10]

6. Bibliografia

- [1] Rane R, Lleva, Silvio E, Inzucchi Rozpoznawanie i leczenie gruczolaków przysadki mózgowej, *Current Opinion in Oncology* 2011,23: 53-60.
- [2] Choroba Cushinga – nie tylko wypisana na twarzy <https://podyplomie.pl/medical-tribune/19994,choroba-cushinga-nie-tylko-wypisana-na-twarzy> (ostatni dostęp: 03.01.2024)
- [3] A.Juszczak, A.Grossman. Potępowanie w chorobie Cushinga – od testu diagnostycznego do leczenia; *Endykrynologia Polska* 2013; 64(2): 166-174.
- [4] L.Dzialach, J.Sobolewska, W.Respondek, A. Wojciechowska-Luzniak, P.Witek. Cushing's syndrome: a combined treatment with etomidate and osilodrostat in severe life-threatening hypercortisolemia, *Hormones* (2022)21:735-742.
- [5] A. Gilis-Januszewska, A.Bogusławska, E. Rzepka, W. Ziaja, A. Hubalewska – Dydejczyk. Individualized medical treatment options in Cushing disease. *Frontiers in Endocrinology* 02.12.2022
- [6] Fleseriu M, Biller BM, Findling JW i wsp. Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2039–2049.
- [7] Godbout A, Manavela M, Danilowicz K i wsp. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 709–716.
- [8] Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B i wsp. Treatment of pituitarydependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 115–122.
- [9] Biller BM, Grossman AB, Stewart PM i wsp. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2454–2462.
- [10] R. Pivonello, C. Simeoli, N. Di Paola, A.Colao. Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors: *Pituitary* (2022) 25: 726-732.
- [11] R. Pivonello, S. Zacharieva, A. Elenkova i wsp. Levoketoconazole in the treatment of patients with endogenous Cushing's syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study (LOGICS): *Pituitary* (2022) 25:911–926.
- [12] Agencja Oceny Technologii Medycyny i Taryfikacji Isturisa (osilodrostat) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 010/2020; 3.2 Tabela 3: 13-17.
- [13] P. Witek, A. Mehlich, A. Stasiewicz, A. Jawiarczyk-Przybyłowska, M. Bolanowski, Osilodrostat – an emerging drug for the medical management of Cushing's disease; *Endokrynologia Polska* 2022;73 (2): 371 -374.