

УДК 547.412.2 : 612.45

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Я.Г.Бальон

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України»
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. E-mail: alsimur@rambler.ru

Ключові слова: надниркові залози; кортикостероїди; інгібітори; хвороба Іценка-Кушинга; злаякісні пухлини; недостатність кори надниркових залоз

Огляд сучасних досягнень у лікуванні гормональної гіпер- та гіпофункції кори надниркових залоз фармакологічними засобами.

PHARMACOTHERAPY OF PATHOLOGICAL STATES OF ADRENAL GLANDS

Ya.G.Balyon

The review of current advances in the treatment of hormonal hyperfunction and deficiency of adrenal glands by pharmacological remedies is presented.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Я.Г.Бальон

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

1. Біосинтез кортикостероїдів у надниркових залозах

Надниркові залози – парний орган, який складається з правої і дещо меншої по масі і розмірах лівої залоз, розміщений ретроперитонеально над верхніми полюсами нирок на рівні Th12 та L1 хребців. Середні розміри становлять (мм): довжина – 45, ширина – 25-30, товщина – 6-10, а маса досягає 10-12 г. Побудована залоза із двох шарів: кіркового жовтого кольору і мозкового, який має темне забарвлення. Кожен з цих шарів складається з особливої тканини і має різну внутрішньосекреторну функцію. Мозкова речовина надниркових залоз виробляє гормони катехоламінового ряду (адреналін, норадреналін, дофамін), які утворюються з амінокислоти фенілаланіну. В кірковому шарі відбувається синтез стероїдних гормонів, які за хімічною будовою є похідними циклопентанпергідрофенантрону. В залежності від кількості вуглецевих атомів у циклопентанпергідрофенантеновому скелеті розрізняють три основні групи гормонів: ті, що мають 21 вуглецевий атом – кортикостероїди, 19 – андрогени, 18 – естрогени.

У кірковому шарі розрізняють три зони – зовнішню клубочкову, у якій виробляються мінералокортикоїди (альдостерон, дезоксикортикостерон), внутрішню сітчасту, у якій продукуються статеві гормони (тестостерон, естрадіол, естрон, прогестерон, адростерон тощо). Між клубочковою і сітчастою зонами розташована найбільш широка третя зона, у якій синтезуються глюкокортикоїди (гідрокортизон (кортизол), кортизон,

кортикостерон). Мінералокортикоїди сприяють затримці в організмі іонів натрію, води, стимулюють виділення із сечею іонів калію, тобто регулюють водно-електролітичний обмін. Глюкокортикоїди беруть участь у регуляції білкового, жирового, вуглеводного обміну, регулюють імунологічні реакції, роботу шлунково-кишкового тракту, печінки, стимулюють кістковомозкове кровотворення.

На теперішній час із надниркових залоз виділено близько 100 сполук, серед яких лише незначна кількість є біологічно активною.

Таким чином, у надниркових залозах синтезуються майже всі стероїдні гормони, які відіграють винятково важливу роль у регуляції обмінних процесів, підтримці гомеостазу, рівня артеріального тиску, забезпеченні захисних властивостей організму та інших важливих функцій. У разі видалення надниркових залоз життя людини неможливе без замісної гормональної терапії [1, 2].

Вихідним продуктом біосинтезу стероїдних гормонів є холестерин, який поступає із крові, а також синтезується безпосередньо в надниркових залозах. Перетворення холестерину починається з гідроксилювання з утворенням дигідроксистероїду, який під дією ферментів легко перетворюється на прегненолон. При гідроксилюванні останнього синтезуються 17- α -гідроксипрегненолон, 21-гідроксипрегненолон, 17- α -, 21-дигідроксипрегненолон, які є вихідними речовинами в синтезі кортизону і кортикостерону. Існують і інші шляхи біосинтезу кортикостероїдів, у

дослідженні яких значну роль відіграли вітчизняні школи А.А.Богомольця [3, 4] та його учня В.П.Комісаренка [5-8], а також московські школи біохіміків Н.А.Юдаєва, Ю.А.Панкова [9, 10].

Біосинтез кортикостероїдів у корі надниркових залоз знаходиться під постійним контролем передньої частки гіпофізу, яка виробляє адreno-кортикотропний гормон (АКТГ). Останній є важливим стимулятором секреції кортикостероїдів, який регулює ріст і розмноження клітин надниркових залоз, підтримує їх морфологічну структуру і функціональну активність. Адренокортикотропна функція гіпофізу, у свою чергу, регулюється ядрами гіпоталамічної ділянки головного мозку, які виробляють кортиколиберин. Останній поступає в гіпофіз і стимулює в ньому секрецію кортикотропіну, який відповідає за перетворення холестерину на прегненалон. Важливу роль у біосинтезі кортикостероїдів відіграє система ренін-ангіотензину. Відомо, що ренін продукується юкстагломерулярним апаратом нирок і відповідає за перетворення ангіотензиногену на ангіотензин I, з якого в крові синтезується ангіотензин II – стимулятор секреції мінералокортикоїдів [11].

Численними дослідженнями доведено, що біосинтез і метаболізм кортикостероїдів є надзвичайно складним процесом і включає серію реакцій гідроксилування за участю цитохрому P-450 [12-16]. В клітинах надниркових залоз локалізована система гідроксилаз, які відповідають за перенос електронів, необхідних для відновлення цитохрому P-450. Висока активність електронотранспортних систем надниркових залоз, присутність значної кількості ліпідів, зокрема ненасичених жирних кислот, створюють можливість інтенсивного перекисного окиснення ліпідів. У результаті цього в клітинах накопичуються різні продукти вільнорадикального окиснення, які чинять негативний вплив на внутрішньоклітинні компоненти: інактивують мембранні ферменти, порушують білково-ліпідні взаємодії в мембранах, що призводить до утворення міжмолекулярних зшивок. Доведено, що за окиснення ліпідів відповідає цитохром P-450 і система гідроксилування стероїдів, а ферменти кори надниркових залоз, зокрема глутатіон, відіграють важливу роль у захисті клітин від такого окиснення. Важливу роль у синтезі кортикостероїдів відіграють також кофактори. Так, на стадії перетворення прегненолону на прогестерон значну роль відіграє НАД, а при гідроксилуванні – НАДФ-Н₂.

Відомо, що наднирникові залози не накопичують гормони, а тільки синтезують і виділяють їх у кров. Існують дані [17], що в крові концентрація кортикостероїдів дорівнює кількості синтезованої залозою за 3 хв.

Секреція кортикостероїдів не є постійною величиною. Вона може зростати при стресі, причому в крові можуть з'являтися гормони, яких у нормальних умовах немає. Кількість кортикостероїдів теж величина не постійна, найбільше надниркові залози секретують гідрокортизон та кортикостерон. На їх частку припадає біля 80% від загальної кількості кортикостероїдів, що потрапляють у кров. Відомо, що надниркові залози виробляють за добу 17,0-29,0 мг гідрокортизону, 1,5-4,0 мг кортикостерону, 0,085-0,216 мг альдостерону.

Незважаючи на значні досягнення в дослідженні функціонального стану надниркових залоз, біосинтез кортикостероїдів і сьогодні привертає увагу багатьох дослідників [18-20].

Із патологічних станів надниркових залоз найбільш розповсюдженими є гіперфункція глюкокортикоїдів (хвороба Іценка-Кушинга, синдром Кушинга, гормонально-активні пухлини) та недостатність надниркових залоз, яка пов'язана зі зменшенням або припиненням секреції гормонів.

Основними фармакологічними засобами, які застосовуються в лікуванні патологічних станів, пов'язаних з підвищеною секрецією гормонів, є так звані інгібітори стероїдогенезу.

2. Шляхи пригнічення функції надниркових залоз

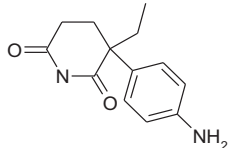
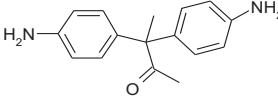
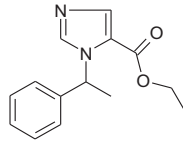
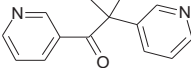
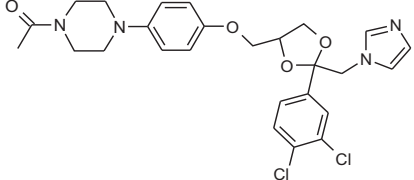
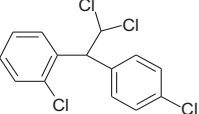
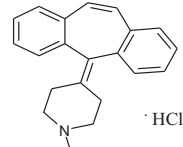
Інгібіторами (блокаторами) прийнято називати сполуки, які пригнічують ферментативні реакції незалежно від того, чи має місце взаємодія його з ферментом, чи порушуються основні функції клітини за рахунок блокування основних біохімічних процесів. У першому випадку мова йде про інгібітори ферментів, у другому – про інгібітори метаболізму.

Заслугує на увагу можливість селективної блокади ферментів стероїдогенезу в надниркових залозах. Інгібітор може реагувати з поверхнею ферменту, маючи спорідненість з субстратом, і таким чином порушується створення комплексу фермент-субстрат. Синтез кортикостероїдів може порушуватись і у випадку, коли інгібітор не впливає на зв'язування субстрату з активною поверхнею ферменту, однак гальмує розпад комплексу фермент-субстрат. Такий тип пригнічення називається неконкурентним.

Джерелом біосинтезу гормонів, як зазначено вище, є холестерин. Блокада його синтезу на ранніх етапах буде сприяти зниженню біосинтезу гормонів кори наднирників. Виключення кофакторів НАД і НАДФ-Н₂ в біосинтезі кортикостероїдів за допомогою блокаторів теж буде суттєво гальмувати їх секрецію. Серед багатьох сполук, які можуть виступати в ролі інгібіторів, найбільшу зацікавленість викликають речовини несте-

Таблиця 1

Найбільш вживані інгібітори гормонування в надниркових залозах

Структурна формула	Хімічна назва	Міжнародна та торгова назви
	3-(4Амінофеніл)-3-етилпіперидин-2,6-діон	Аміноглютетимід, еліптен, ориметен
	3,3-Ди(4-амінофеніл)бутанол-2	Амфенон
$[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2]_2\text{CHCOONa}$	Натрієва сіль 2-пропілвалеріанової кислоти	Вольпроат натрію, ацедопрол, депанін
	5-Етоксикарбоніл-1-(1-фенілетил)-1Н-імідазол	Етомідат
	1,2-Ди(3-піридил)-2-метилпропанон-1	Метопірон, метирапон
	1-Ацетил-4-(4-[2-(2,4-дихлорфеніл)-2-(1Н-імідазол-1ілметил)-1,3-діоксалан-4-іл])метоксифенілпіперазин	Кетоконазол, нізорал
	1-(2-Хлорофеніл)-1-(4-хлорофеніл)-2,2-дихлоретан	Хлодитан, мітотан, лізодрен
	4-(5Дибензо[а,д]циклогепта-триенілідин)-1-метилпіперидину гідрохлорид	Ципрогептадин

роїдної природи. Здатність блокувати функцію надниркових залоз виявлена у багатьох різних за будовою сполуках і кожній з них притаманна своя специфічність впливу на секрецію кортикостероїдів. Зв'язати біологічну активність відомих на сьогодні інгібіторів з їхньою будовою неможливо, оскільки інгібітори виявлені серед різноманітних класів сполук – імідів глутарової кислоти, похідних дифенілетану, піридину, імідазолу, індолу, стильбену, дигідронафталіну, тетралону та ін. (табл. 1).

У той же час адренокортиколітичні властивості споріднених за структурою речовин, як буде показано нижче, мають своєрідну відмінність. Тому класифікація інгібіторів стероїдогенезу за ознаками структурної подібності, з нашої точки зору, буде виглядати дещо хаотичною.

Найбільш вдалою, на наш погляд, є класифікація інгібіторів, наведена в монографії [7], в якій

вони поділені на дві групи: інгібітори секреції адренокортикальних гормонів та інгібітори фізіологічної дії кортикоїдів.

До першої групи відносяться сполуки, які викликають деструктивні зміни в надниркових залозах (хлодитан, мітотан, лізодрен – табл. 1), інгібітори синтезу холестерину (кетоконазол) та зміни активності ферментів біосинтезу кортикостероїдів (трилостан), блокатори ранніх стадій стероїдогенезу (аміноглютетимід, амфенон), інгібітори гідроксилювання стероїдів (етомідат, метопірон).

До другої групи віднесені інактиватори кортикостероїдів – естрогени, які підвищують зв'язування гормонів з білками плазми, конкурентні антагоністи кортикостероїдів (альдактон), інгібітори з політронною та невизначеною дією, блокатори синтезу білка.

Хоча така класифікація відповідає загальним принципам блокування адренокортикальної функ-

ції, але й вона теж має ряд недоліків. Так, хлодитан входить до обох груп. На наш погляд, необхідно, в першу чергу, розглядати, який з механізмів антикортикальної дії є головним. Хлодитан в основному викликає деструкцію надниркових залоз і тим самим блокує секрецію кортикостероїдів (перша група), а стимуляція метаболізму (друга група) у нього виражена слабо.

Більшість із наведених у літературі [7, 19] інгібіторів гормоноутворення в надниркових залозах має лише теоретичне значення, оскільки поряд з блокуванням стероїдогенезу вони чинять важкий інтоксикаційний вплив на організм. Сьогодні значно зріс інтерес до адренкортикальних інгібіторів, що зумовлено відкриттям блокаторів стероїдогенезу, в першу чергу, серед сполук нестероїдної будови.

3. Інгібітори стероїдогенезу в лікуванні хвороби Іценка-Кушинга

Хвороба Іценка-Кушинга – гіпоталамо-гіпофізарне захворювання, пов'язане з гіперсекрецією гіпофізом чи його аденомою АКТГ, що призводить, у свою чергу, до гіперсекреції кортикостероїдів, в основному глюкокортикоїдів. Захворювання найчастіше розвивається у віці від 20 до 40 років, хоча зустрічається у дітей та людей старше 50 років. Частота захворювання становить 20-22 хворих на 1 млн населення на рік. Жінки хворіють у 5 разів частіше за чоловіків. У жінок хвороба зазвичай виникає після пологів і абортів у період найбільшої функціональної гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової активності. В анамнезі у хворих обох статей зустрічаються травми голови, енцефаліти, арахноїдити та інші ураження ЦНС.

Надлишок кортикостероїдів (в основному кортизолу) призводить до прискорення процесів дисиміляції та дезамінування амінокислот, що збільшує швидкість розпаду білка та уповільнює його синтез. Характерним симптомом захворювання є м'язова слабкість і гіпокаліємія. Надлишок гормонів сприяє затримці в організмі натрію і виведенню солей калію, порушується стан системи ренін-ангіотензин, що призводить до розвитку стійкої гіпертензії, порушуються механізми регуляції судинного тону, розвивається катаболічний вплив глюкокортикоїдів на кісткову тканину. Руйнація білкових компонентів кістки та вторинна демінералізація зумовлюють розвиток остеопорозу. Виведення великої кількості кальцію нирками викликає нефрокальциноз, утворення каменів у нирках, вторинний пієлонефрит і ниркову недостатність. Розрізняють три ступеня захворювання – легкий, середній та тяжкий. Легкий характеризується помірною симптоматикою. Деякі симптоми (остеопороз, порушення менст-

руальної функції) можуть бути відсутні. Для середнього ступеня захворювання характерна маніфестація всіх симптомів, проте немає ускладнень. При тяжкій формі поряд з розвитком всіх симптомів захворювання спостерігаються різні ускладнення: серцево-легенева недостатність, «гіпертонічна» нирка, патологічні переломи кісток, перехід стероїдного діабету у справжній, прогресуюча м'язова слабкість, важкі психічні розлади. При тяжкій формі хвороби без лікування тривалість життя не перевищує 5-7 років.

Для діагностики захворювання визначають рівень АКТГ у плазмі крові, фоновий рівень загального, вільного та зв'язаного кортизолу в слюні, плазмі крові, рівень кортизолу в добовій сечі, рівень 11-гідроксикортикостероїдів (11-ГОКС) та 17-гідроксикортикостероїдів (17-ГОКС) у добовій сечі, рівень 17-кетостероїдів (17-КС) в добовій сечі [21-26]. Підвищення рівня вищеперелічених показників свідчить про можливість хвороби Іценка-Кушинга. У хворих спостерігається чітка клінічна картина: шкіра тонка і суха на обличчі, ділянці грудей та спині. На шкірі живота, стегон, ділянці грудних залоз з'являються широкі стрії червоно-фіолетового кольору, кінцівки тонкі, спостерігається надлишкове відкладення жиру в ділянках шиї, живота та обличчя, випадіння волосся як у чоловіків, так і у жінок.

Хворобу Іценка-Кушинга необхідно відрізняти від синдрому Кушинга, який зумовлений пухлинами надниркових залоз, АКТГ синдромом, при якому пухлина позаниркової локалізації продукує ектопічний АКТГ, екзогенним гіперкортицизмом, функціональним гіперкортицизмом при диспітуїтаризмі пубертатно-юнацького періоду та ожирінням, що поєднується з гіпертонією, порушенням вуглеводного обміну. Функціональний гіперкортицизм може спостерігатися при алкоголізмі та вагітності.

Синдром Кушинга за клінічними проявами не відрізняється від хвороби Іценка-Кушинга, в діагностиці цього захворювання важливе значення мають топічні дослідження, які необхідні для виявлення локалізації пухлини і подальшого хірургічного втручання.

У дорослих від хвороби Іценка-Кушинга слід диференціювати ожиріння. Вирішальне значення при встановленні діагнозу має визначення функціонального стану надниркових залоз. При ожирінні у хворих підвищується добова швидкість секреції кортизолу в 1,5-2 рази порівняно зі здоровими людьми нормальної маси. Гіперкортицизм при ожирінні називають реактивним, оскільки при зниженні маси тіла функція надниркових залоз нормалізується.

Під час вагітності часто зростає активність функції системи гіпофіз-надниркові залози. Під-

вищується секреція АКТГ, але симптоми гіперкортицизму у вагітних не проявляються, оскільки надлишок кортизолу депонується внаслідок збільшення продукції білка транскортину, що зв'язує глюкокортикоїди.

При хронічному алкоголізмі розвивається так званий несправжній гіперкортицизм з клінічними проявами хвороби Іценка-Кушинга. Виникнення гіперкортицизму у цих випадках пов'язують з порушенням функції печінки і зміненим метаболізмом гормонів. Відмова від алкоголю супроводжується зменшенням симптомів гіперкортицизму.

Лікування при хворобі Іценка-Кушинга направлене на нормалізацію секреції АКТГ і кортизолу. З цією метою застосовуються декілька видів консервативного і хірургічного лікування, перевага надається хірургічному, але у випадках, коли оперативне втручання неможливе, застосовують медикаментозну терапію, яка направлена на блокаду секреції АКТГ або кортикостероїдів інгібіторами гормоноутворення. Відомо, що серотонінергічні нейрони стимулюють секрецію АКТГ, тому застосування антисеротонінових препаратів ципрогептадину і метерголіну [27-29] на ранніх стадіях захворювання є доцільним. Ципрогептадин є блокатором рецепторів серотоніну і чинить гальмівний вплив на секрецію АКТГ на рівні гіпоталамусу. При застосуванні його в дозі 24 мг на добу впродовж 3-6 місяців спостерігається клінічна ремісія, при якій поряд з покращенням клінічних проявів хвороби Іценка-Кушинга відзначається зниження вмісту АКТГ і кортизолу в плазмі крові. Нормалізується швидкість секреції кортизолу і відновлюється добовий ритм секреції АКТГ і кортизолу. На жаль, ефект ципрогептадину тимчасовий і через 1-1,5 місяці після відміни препарату секреція АКТГ знову підвищується до початкового рівня. Невдивлячись на короткотривалий терапевтичний ефект, ципрогептадин з успіхом застосовується для підготовки хворих до операції на гіпофізі або наднирниках.

Метерголін (похідна спорині), який проявляє антисеротонінову активність, теж знижує секрецію АКТГ як у практично здорових людей, так і у людей з хворобою Іценка-Кушинга. Він має ті ж недоліки, що і ципрогептадин.

Парлодел (бромкриптин, бромергон, абергін) – антагоніст дофамінових рецепторів інгібує секрецію пролактину і в дозі 2,5-5 мг два рази на добу застосовується для лікування хвороби Іценка-Кушинга. Слід відзначити, що препарат необхідно приймати впродовж 6 місяців, а ефективність такої терапії незначна [27, 28].

Ацедипрол (вольпроат натрію, депанін, орфирил) викликає клінічну ремісію у хворих на хво-

робу Іценка-Кушинга. Його дія обумовлена інгібуючим впливом на трансаміназу гамма-аміномасляної кислоти, що призводить до підвищення концентрації останньої в гіпоталамусі. Гамма-аміномасляна кислота, будучи важливим нейротрансмітером ЦНС, гальмує секрецію кортиколіберину і відповідно АКТГ. Препарат призначається в дозі 200 мг 3 рази на день, що призводить до зниження вмісту АКТГ в плазмі крові, зменшення екскреції 17-ГОКС, вільного кортизолу із сечею. Пригнічення секреції АКТГ досить виражене, що підтверджується пробою з кортиколіберином, а саме знижена відповідь АКТГ на внутрішньовенне введення кортиколіберину. Вважається, що ацедипрол, як і ципрогептадин і парлодел, більш ефективні при аденомі гіпофізу [27, 28].

Похідні бензодіазепіну (нітразепам, флуніразепам) пригнічують гіпоталамус-гіпофіз-надниркову систему, що призводить до зниження рівня АКТГ і кортизолу [30].

Необхідно відзначити, що наведені вище препарати краще застосовувати в комплексі з різними видами променевої чи хірургічної терапії, що дозволяє одержати кращий клінічний ефект за короткий термін.

В окрему групу слід віднести сполуки з адренортиколітичною активністю. Нельсон і Вудард [31], вивчаючи вплив різних інсектицидів на організм тварин, зазначили, що технічний 1,1-ди(п-хлорфеніл)-2,2-дихлорметан (ДДД) викликає різку атрофію надниркових залоз. Ці дослідження дали поштовх для більш детального вивчення як самого препарату, так і його аналогів, серед яких найбільш активним виявився 1-(2-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)-2,2-дихлоретан (*o,n'*-ДДД, хлодитан). Виявлено, що перенос атома хлору з *орто*- в *мета*- або *пара*-положення бензольного ядра призводить до послаблення адренортиколітичної дії. Заміна атома хлору в молекулі ДДД на метильні радикали суттєво не впливає на адренортиколітичну активність препарату, а при введенні етильних груп (пертан) і взагалі знижує її. Інші заміни одного або двох атомів хлору на різноманітні угруповання не дали позитивного результату [32-36].

Слід зазначити, що хлодитан містить 99,70-100,0% *o,n'*-ДДД, а мітоган і лізодрен – до 94,50% *o,n'*-ДДД, 4-5% ДДД і 0,5-1,5 % ізомерів ДДТ, оскільки останні препарати виділяють із технічного ДДД, в якому міститься *o,n'*-ДДД від 7 до 10% [33].

Хлодитан блокує стероїдогенну дію АКТГ, пригнічує секрецію кортикостероїдів і викликає токсичне пошкодження мітохондрій клітин надниркових залоз аж до дегенерації і атрофії секреторних елементів паренхіми залози. В мітохондріях він пригнічує ряд ферментів, які відповідають за відщеплення в молекулі холестерину бокового

ланцюга, що призводить до пригнічення утворення кортизолу, альдостерону і дегідроепіандростерону. Хлодитан призначають, починаючи з добової дози 1-2 г, і підвищують її щоденно на 1 г кожен тиждень до 8-12 г на добу. Препарат стійкий, його період напіврозпаду складає 20-150 днів. Він добре акумулюється жировою тканиною і внаслідок цього довго в ній зберігається, його виявлено в жировій тканині через 22 місяці після відміни терапії. При нормалізації вмісту гормонів переходять до підтримуючої половинної дози препарату. Курс лікування складає 48-50 днів (200-300 г). Доза 5-6 г переноситься хворими добре, більш високі дози можуть викликати побічну дію: анорексію, нудоту, діарею, шкірні висипи, депресію. Рідше зустрічається гінекомастія, гіперліпідемія, гіпотонія та ін. Лікування хлодитаном проводиться до досягнення клінічного ефекту, непогані результати отримані при комбінованому лікуванні хвороби Іценка-Кушинга хлодитаном (мітотаном) і рентгенотерапією [7, 8, 25, 26, 28].

Аміноглутетимід (еліптен, ориметен, табл. 1), який спочатку був застосований як протисудомний препарат, блокує стероїдогенез на більш ранніх етапах утворення кортикостероїдів, пригнічуючи перетворення холестерину на прегненолон і таким чином блокує утворення всіх попередників кортизолу, альдостерону, андрогенів. Крім того, він пригнічує ароматизацію адростендіону в естрон, що дозволяє з успіхом його застосовувати при лікуванні раку молочної залози [38]. Препарат застосовується в дозі 250 мг 3-5 разів на добу (0,5-2 г на добу), при цьому у 42% хворих спостерігалось клінічне покращення і тенденція до нормалізації біохімічних показників крові, у 16% хворих покращення було незначним і у 42% хворих ефект від лікування не відзначався.

Серед побічних проявів його застосування слід відзначити порушення функцій щитоподібної і статевих залоз, нудоту, сонливість, висипання, головний біль, що знижує його терапевтичну цінність у порівнянні з хлодитаном [7, 37].

Важливим препаратом в арсеналі фармакотерапії хвороби Іценка-Кушинга є метопірон (метирапон, метопіранон, табл. 1). Спочатку він використовувався як діагностичний засіб при хворобі Іценка-Кушинга, а пізніше його стали застосовувати і як терапевтичний препарат, що блокує фінальну стадію (11- β -гідроксилування) синтезу кортизолу [38]. Добова доза 0,5-4 г (від 250 мг двічі на день до 1 г 4 рази на день) протягом 2-6 місяців. Внаслідок особливості дії цей засіб стимулює синтез андрогенів, що викликає гірсуїтизм і вірилізацію. Він не є цитотоксичним препаратом, тому побічні явища при його застосуванні проявляються рідко [7, 39].

Похідна імідазолу – кетоконазол (нізорал, табл. 1) тривалий час застосовувався виключно як антигрибковий засіб, згодом було виявлено, що він знижує секрецію кортизолу шляхом блокування мітохондріальних P-450-залежних ферментних систем, що пригнічують синтез холестерину [40, 41]. Для лікування хвороби Іценка-Кушинга препарат призначають в дозі 400 мг 2 рази на добу (через 12 год) протягом місяця, а потім дозу знижують до 400-600 мг на добу [42-44]. В роботі [45] відзначається, що кетоконазол є ефективним лікарським засобом при хворобі Іценка-Кушинга, особливо у хворих, для яких хірургічна операція неможлива через невизначеність аденоми. Аналогічну дію проявляє протигрибковий препарат флуканозол [42, 47].

Іншим похідним імідазолу, який теж пригнічує синтез кортизолу, є етомідат [46] (табл. 1), який при внутрішньовенному введенні в дозі 0,2-0,3 мг/кг знижує рівень кортизолу в сироватці крові. Він, як і метопірон, є інгібітором 11- β -гідроксилази, причому як у пацієнтів з хворобою Іценка-Кушинга, так і у здорових людей [48].

Із інгібіторів стероїдної природи на увагу заслуговує міфепристон (брутто-формула $C_{29}H_{35}NO_2$), який є антагоністом прогестемінових глюкокортикоїдних рецепторів [49]. Застосування його в наростаючих дозах від 5 до 20 мг на добу приводить до швидкого клінічного ефекту [27, 50]. Єдиний недолік полягає в тому, що неможливо спостерігати за рівнем відповіді, оскільки рівень кортизолу не знижується і гіпокортицизм діагностується важко, його необхідно оцінювати за рівнем глюкози крові.

Серед конкурентних антагоністів альдостерону найчастіше застосовується альдактон (спіронолактон, брутто-формула $C_{24}H_{32}O_4S$), який ефективний в дозі 100-200 мг (рідше 300 мг) на добу. При зниженні концентрації кортизолу вдвічі дозу зменшують до 75-25 мг [7, 27, 51].

Проявляється інтерес до ферментного інгібітора стероїдогенезу трилостану (брутто-формула $C_{20}H_{27}NO_3$) [52, 53], який пригнічує активність 3- β -ол-дегідрогенази стероїдів. Препарат менш активний в порівнянні з названими вище лікарськими засобами. Його призначають по 30 мг чотири рази на день, підвищуючи дозу до 480 мг на добу. Контроль – рівень вільного кортизолу в крові і сечі.

Одним із методів лікування хвороби Іценка-Кушинга є адреналектомія. Як правило, показником до неї є швидко прогресуючий перебіг захворювання, а також відсутність ефекту від консервативних методів лікування. Оперативне втручання при даній патології включає проведення односторонньої або двосторонньої (тотальної) адреналектомії, можливо, в поєднанні з аутотранс-

плантацією кори наднирників. Трансплантат розміром 10×15 мм підсаджують під шкіру, що дозволяє знизити замісну терапію глюкокортикоїдів, а в деяких випадках взагалі відмовитись від неї.

Одностороння адреналектомія, на жаль, не може забезпечити стійкий гормональний клінічний ефект. У той же час двостороння адреналектомія – важка, травматична операція, яка потребує кваліфікованої замісної терапії. В перші дні добова доза паратенально введеного гідрокортизону повинна складати 250-300 мг, в наступні дні його дозу знижують до 100 мг на добу до 8-9 дня. Потім ін'єкції гідрокортизону відмінюють і хворих переводять на прийом преднізолону в дозі 5-15 мг на добу. Преднізолон або інші пероральні кортикостероїди призначають з такого розрахунку: 2/3 дози необхідно приймати вранці і 1/3 – у вечірній час.

Поєднання лівосторонньої адреналектомії з наступною медикаментозною терапією дає ефект, який можна порівняти з двосторонньою адреналектомією. Така комбінована терапія, як правило, рекомендується хворим на хворобу Іценка-Кушинга середнього ступеня важкості. При важкому перебігу хвороби проводиться одностороння і рідше двостороння адреналектомія з наступним опроміненням гіпофізу або застосування інгібіторів секреції АКТГ (парлодел, циклогептадин, вольпроат натрію, хлодитан, мітотан, кетокеназол, метопірон, аміноглютетимід, етомізид).

В останні роки провідне місце в лікуванні хвороби Іценка-Кушинга відводиться трансфеноїдальному видаленню аденоми гіпофізу як найбільш патогенетичнообґрунтованому засобу. Хлодитан і метопірон – ефективні як окремі лікувальні засоби, інші призначаються в комбінаціях. Внутрішньовенне введення етомідату використовують у тих випадках, коли хворі не можуть приймати препарати per os [54, 55].

4. Інгібітори секреції кортикостероїдів при лікуванні злоякісних пухлин кори надниркових залоз

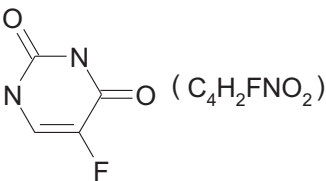
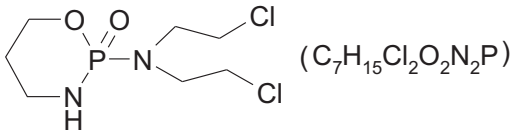
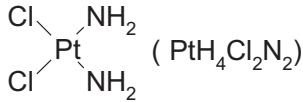
Протягом останніх 15 років злоякісні пухлини надниркових залоз, які є найбільш важкими формами онкоендокринної патології, є досить розповсюдженою патологією. Приблизно у 1% осіб в загальній популяції знаходять пухлини надниркових залоз розміром від 1 см і більше. Їх частота коливається від 1,4% до 9%. Адrenокортикальний рак – рідкісна пухлина з розповсюдженістю приблизно 2 випадки на мільйон населення на рік. Спостерігається підвищена частота даного захворювання серед дітей до 5 років і у дорослих 40-50 років, частіше у жінок, ніж у чоловіків. Причому пухлини можуть бути як гор-

монально неактивними, так і гормонально активними з гіперсекрецією кортизолу, альдостерону, андрогенів і естрогенів. Останніх зустрічається 50% і в структурі хірургічної патології на їх частку припадає 10-12% [56, 57]. Однією з край злоякісних пухлин надниркових залоз, котра має характерні морфологічні риси, високу активність перебігу і незадовільний прогноз, є анапластичний рак. У небагатьох випадках він поєднується з гормональною гіперсекрецією, що необхідно враховувати при лікуванні даної патології. Основним методом у лікуванні злоякісних пухлин надниркових залоз є хірургічний. Однак для досягнення ефективності лікування необхідний комплексний терапевтичний підхід і зокрема застосування медикаментозної терапії. Її використовують для передопераційної підготовки, для профілактики рецидивів і метастаз у післяопераційному періоді, для поліативного лікування неоперабельних пухлин чи при генералізації процесу. Основним завданням фармакотерапії злоякісних пухлин надниркових залоз є гальмування росту пухлин і їх медикаментозна руйнація. При гормональній активності пухлини слід використовувати медикаменти, які пригнічують гіперфункцію гормонів чи блокують їх дію. Найчастіше для цього застосовується хлодитан (мітотан), аміноглюкетимід, метопірон, кетокеназол, трилостан, міфепристон [58-63].

До арсеналу засобів медикаментозного лікування злоякісних пухлин надниркових залоз, особливо при застосуванні комбінованих схем, необхідно віднести цитостатичні препарати: адриаміцин, блеоміцин, етопозид (табл. 2).

Найбільш широке застосування для лікування злоякісних пухлин кори надниркових залоз отримав хлодитан (мітотан). Розроблено декілька схем його застосування [60, 64]. Використовують хлодитан при передопераційній підготовці (2-3 тижні по 5-8 г на добу) з метою зниження гормональної гіперпродукції для зменшення ризику операції. Для профілактики післяопераційних рецидивів препарат призначався курсом 150-200 г по 4-5 г на добу. Якщо впевненості в радикальності операції не було (пухлина більше 15 см в діаметрі, розриви капсули, нерадикальність дисекції), хлодитан призначався з лікувальною метою декількома курсами по 8-10 г на добу (курс 250-300 г). При цьому частота рецидивів і метастаз була у 3-3,5 рази нижче, ніж без застосування препарату. Після нерадикальних операцій (резекції пухлини, розвантажувальні операції) хлодитан призначається постійно по 6-8 г на добу, при цьому тривалість життя вдавалось подовжити до 4 років [65]. У післяопераційному періоді у зв'язку з видаленням у хворих віддалених метастаз (легені, печінка, кістки) препарат призна-

Найбільш важливі онкопрепарати, що використовуються в комбінованій терапії з хлодитаном (мітотаном) при злоякісних пухлинах надниркових залоз

Структурна або брутто-формула	Міжнародна та торгова назви
$C_{30}H_{30}O_8$	Госсипол
$C_{27}H_{29}NO_4$	Доксорубіцин (адриаміцин, адрибластин)
$C_{29}H_{32}O_{13}$	Етопозид (амізид, етозид)
$C_{51}H_{40}O_{23}N_6S_6$	Сурамін (антрипол)
 ($C_4H_2FNO_2$)	5-Фторурацил (флуороурацил)
 ($C_7H_{15}Cl_2O_2N_2P$)	Циклофосфамід (цитоксан, циклофосфан)
 ($PtH_4Cl_2N_2$)	Цисплатина

чався в максимально переносимих дозах, але курсами 250-300 г. Середня тривалість життя складала 3,7 років, а один пацієнт з множинними метастазами в легенях прожив 15 років на хлодитанотерапії.

Концепція включення мітотану у ролі додаткової терапії після видалення первинної пухлини, місцевої променевої терапії чи їх комбінації представлена в роботі [66], що дало можливість підвищити виживаність хворих у 4 рази. У дослідженні на 96 хворих [67] відзначається, що при досягненні концентрації мітотану в крові 14 мг/мг поліпшується їх виживаемість без залежності від радикальності видалення пухлини. Однак ряд авторів стверджує, що терапія мітотаном скоріше за все негативно впливає на виживаемість пацієнтів [68, 69].

Препаратом, який часто призначається в арсеналі фармакотерапії злоякісних пухлин кори надниркових залоз, є швидкодіючий метапірон. Його використовують як засіб другого ряду для контролю секреції кортизолу зі зворотним ефектом, оскільки він не є цитотоксичним агентом [70].

У літературі [71, 72] наводяться дані про застосування кетоконазолу при лікуванні злоякісних пухлин надниркових залоз. Він дійсно ефективний при гіперкортицизмі, викликаному злоякісними пухлинами, але має лише антипроліферативну дію.

Зустрічаються поодинокі випадки застосування аміноглутетиміду [70] і мефіпристону [73, 74] при терапії злоякісних пухлин надниркових залоз.

Із наведених вище лікарських засобів, крім хлодитану (мітотану), решта препаратів не чинить адренкортиколітичного ефекту, тому їх слід призначати тільки з метою контролю гіперкортицизму, а не як протипухлинні препарати.

Для лікування злоякісних пухлин окрім вищенаведених препаратів широко застосовуються цитотоксичні засоби загальної дії. Потенційні препарати з антипроліферативним ефектом для лікування адренкортикального раку – це доксорубіцин, етопозид, фторурацил, госсипол, цисплатина і сурамін [73-75] (табл. 2). Деякі автори [73, 76] наводять дані про ефективність застосування вікрістину і циклофосфаміду.

При застосуванні даних цитотоксичних препаратів при лікуванні адренкортикального раку як монотерапії рівень відповіді був низьким. Як правило, відзначались тяжкі токсичні ефекти гастроінтестинального і неврологічного характеру. Більш виправданною і ефективною виявилася комбінація цих онкологічних засобів – застосування цисплатини та етопозиду і продовження терапії мітотаном. Це дозволило у 14 хворих підвищити рівень відповіді до 33% [76]. Ще кращі результати були досягнуті в поєднанні етопозиду, доксорубіцину і цисплатини в комбінації з мітотаном – у 28 хворих рівень відповіді був високим, причому він спостерігався у хворих як з гормонально активними, так і з не функціонуючими пухлинами. Лікування за даною схемою добре переноситься, є відносно толерантним, ефективним і сьогодні загальноприйнятим [77].

Системна хіміотерапія, що включає застосування етопозиду, доксорубіцину та цисплатини, як правило, використовується при лікуванні пізніх стадій хвороби для хворих, у яких лікування хлодитаном було неефективним, а також для низько диференційованого та анапластичного адренокортикального раку. Монотерапія одним із вищезгаданих препаратів неефективна, але в комбінації з хлодитаном дає виражений клінічний ефект. Цисплатину по 75-100 мг/м² кожні 3 тижні комбінують з хлодитаном (4-5 г на добу), що викликає до 50% рівень відповіді на хіміотерапію [58, 59, 64, 78].

Таким чином, комбінована хлодитанотерапія – найбільш прийнятний метод медикаментозного впливу на злоякісні пухлини надниркових залоз, що полегшує страждання хворих та продовжує тривалість їхнього життя. Причому препаратами вибору для деструкції пухлинних клітин є хлодитан (мітотан), а метопірон, кетоконазол, аміноглютетимід, ципрогептадин є засобами другого ряду і можуть бути використані для швидкої ліквідації гіперпродукції стероїдів і паліативного поліпшення стану хворих.

5. Недостатність кори надниркових залоз

Надниркова недостатність (НН) – важке ендокринне захворювання, обумовлене недостатньою секрецією гормонів наднирковими залозами, яке виникає внаслідок порушень функціонування однієї або декількох ланок гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Як правило, під цим терміном розрізняють різні за етіологією та патогенезом варіанти гіпокортицизму.

У клінічній практиці в залежності від швидкості розвитку клінічних симптомів захворювання розрізняють хронічну і гостру НН. У свою чергу, хронічна недостатність може бути первинною, вторинною або третинною. Первинна НН – зменшення секреції гормонів наднирковими залозами в результаті ураження безпосередньо наднирників (туберкульозний процес або СНІД). Причиною НН може бути також аутоімунна деструкція, амілоїдоз, метастази в них раку бронхів або молочних залоз.

Вторинна недостатність кори надниркових залоз – зниження або повна відсутність секреції АКТГ гіпофізом внаслідок ураження гіпофізу пухлинами.

Третинна недостатність кори надниркових залоз розвивається внаслідок пухлинного, інфекційного або променевого ураження гіпоталамічної ділянки головного мозку, що приводить до зниження синтезу кортиколіберину, що відповідає за функцію гіпофізу.

Гостра недостатність кори надниркових залоз (синдром Уотерхауса-Фрідериксена) – різке зниження секреції гормонів, яке виникає в резуль-

таті двосторонніх крововиливів у залозу при сепсисі, антикоагулянтній терапії та двосторонньою тромбозу надниркових судин [81-83].

6. Медикаментозна терапія НН

При первинній, вторинній і третинній НН у ролі замісної терапії використовують глюкокортикоїди – гідрокортизон (кортизол), кортизон-ацетат і преднізолон. Слід відзначити, що глюкокортикоїдна активність останнього перевищує таку гідрокортизону в 4-5 разів, проте мінералокортикоїдна активність вдвічі слабша, ніж у гідрокортизону. Часто в лікуванні НН застосовують дексаметазон, у якого відсутня мінералокортикоїдна активність, але як глюкокортикоїд він активніший від гідрокортизону приблизно в 30 разів. Під час лікування вторинного або третинного гіпокортицизму немає потреби в застосуванні чистих стероїдних гормонів, можна використовувати їх синтетичні аналоги (фторовмісні – бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон, флудрокортизон) та преднізолон, метилпреднізолон і мазепридон. Слід відмітити, що у фторовмісних препаратів мінералокортикоїдна активність відсутня, у інших – присутня, хоча вона значно нижча, ніж у природних глюкокортикоїдів. Нерідко виникає необхідність у комплексному лікуванні як глюкокортикоїдами, так і мінералокортикоїдами, замість яких найчастіше застосовується флудрокортизон, мінералокортикоїдна активність якого у сотні разів перевищує активність гідрокортизону.

При гострій НН лікування починається з внутрішньовенного введення високих доз (100 мг) гідрокортизону одномоментно. Після досягнення клінічних зрушень на другу, третю добу дозу глюкокортикоїдів поступово знижують, у разі необхідності застосовують флудрокортизон [27, 28].

В Україні нараховується близько 3000 хворих з хронічною НН, які потребують замісної гормональної терапії. На жаль, арсенал фармакологічних засобів для лікування хворих з цією патологією обмежений, для вирішення цієї проблеми слід об'єднати зусилля як хіміків-синтетиків, так і фармацевтів.

Висновки

1. Найбільш ефективним медикаментозним засобом при лікуванні гормональної гіперфункції надниркових залоз є хлодитан (мітотан, лізодрен). Для пригнічення гіперпродукції стероїдних гормонів з меншою ефективністю можуть бути використані й інші інгібітори – амфенон, аміноглютетимід, етомідат, кетоконазол та метопірон.

2. При лікуванні злоякісних пухлин надниркових залоз найкращі результати отримані при комбінації цитотоксичних препаратів (госсіпол, доксорубіцин, етопозит, міфепристон, цисплати-

на) з хлодитаном або мітотаном, причому важливим є моніторування рівня o,p' -ДДД в організмі.

3. При наднирковій гормональній недостатності в ролі замісної терапії слід використовувати

як чисті стероїдні гормони, так і їх синтетичні аналоги – гідрокортизон (кортизол), кортизон-ацетат, преднізолон, дексаметазон, триамцинолон, флудрокортизон та інші.

Література

1. *Ендокринологія / За ред. П.М.Боднара.* – К.: Здоров'я, 2003. – 512 с.
2. *Ендокринологія / За ред. А.С.Єфимова.* – К.: Вища шк., 2004. – 494 с.
3. Богомолец А.А. // *Рус. врач.* – 1909. – Т. 8, №29. – С. 972-978.
4. Богомолец А.А. *К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечных желез в здоровом и больном организме // Записки Новороссийского университета: Избранные труды.* – К.: АН УССР. – 1956. – Т. 1. – С. 61-163.
5. Комісаренко В.П. // *Фізіол. журн.* – 1957. – Т. 3, №5. – С. 73-79.
6. Комиссаренко В.П., Зак К.П. // *Успехи соврем. биол.* – 1970. – Т. 70, вып. 3 (6). – С. 413-429.
7. Комиссаренко В.П., Резников А.Г. *Ингибиторы функции коры надпочечных желез.* – К.: Здоров'я, 1972. – 374 с.
8. Комиссаренко В.П. *Сб. Физиология, биохимия и патология эндокринной системы.* – К.: Здоров'я, 1973. – Вып. 3. – С. 3-9.
9. Юдаев Н.А., Панков Ю.А. // *Биохимия.* – 1964. – Т. 29, №4. – С. 707-714.
10. Юдаев Н.А., Афиногенова С.А., Морозова М.С. и др. *Сб. Современные вопросы эндокринологии.* – М.: Медицина, 1975. – С. 9-29.
11. Морозова М.С., Макаровская Е.Е. *Сб. Современные вопросы эндокринологии.* – М.: Медицина, 1975. – С. 29-44.
12. Комісаренко В.П., Тронько М.Д. // *Фізіол. журн.* – 1974. – Т. 20, №6. – С. 723-729.
13. Тронько Н.Д. *Обмен стероидных гормонов при эндокринной патологии.* – К.: Здоров'я, 1982. – 96 с.
14. Тронько Н.Д., Челнакова Н.С., Саутин Ю.Ю. и др. *Сб. Эндокринология.* – К.: Здоров'я, 1991. – Вып. 21. – С. 3-9.
15. Микоша А.С. *Основные процессы, обеспечивающие стероидогенез и биохимические аспекты торможения функции коры надпочечных желез: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* – К., 1984. – 47 с.
16. Тронько М.Д., Микоша О.С., Ковзун О.І., Пушкаръев В.М. *Регулятори функції надниркових залоз.* – К.: Здоров'я України, 2009. – 244 с.
17. Кэттайп В.М., Арпи Р.А. *Патофизиология эндокринной системы.* – М.: Бином, 2001. – 336 с.
18. Prigent H., Maxime V., Annane D. // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, №4. – P. 243-252.
19. Igaz P., Tömböl Z., Szabo P. et al. // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 15, №26. – P. 2734-2747.
20. Тронько М.Д., Ковзун О.І., Грінченко Є.М., Микоша О.С. // *Укр. біохім. журн.* – 2009. – Т. 81, №2. – С. 88-92.
21. Янева М., Кирилов Г., Клинов К. и др. // *Эндокринолог.* – 2006. – Т. 11, №1. – С. 26-32.
22. Marcus-Perlman Y., Tordyman K., Greenman Y. et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 64, №2. – P. 215-218.
23. *Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. М.Д.Тронька.* – К.: Здоров'я України, 2007. – 352 с.
24. *Амбулаторная помощь эндокринному больному / Под ред. А.С.Ефимова.* – К.: Здоров'я, 1988. – 256 с.
25. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний.* – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
26. Дядов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. и др. *Болезни органов эндокринной системы: Руковод. для врачей.* – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
27. *Компендиум 2006 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова.* – К.: Морион, 2006. – 2270 с.
28. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* – М.: ООО Новая волна, изд. 15-е. – 2005. – 1200 с.
29. Louiset E., Cartier D., Contesse V. et al. // *Endocr. Res.* – 2004. – Vol. 30, №4. – P. 951-954.
30. Müssig K., Friess E., Wudy S. et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 65, №4. – P. 549-551.
31. Nelson A.A., Woodard G. // *Arch. Pathol. (Chicago).* – 1949. – Vol. 48. – P. 387-394.
32. Бальон Я.Г., Олейник Б.В., Резников А.Г. // *Физиологически активные вещества.* – 1975. – Вып. 7. – С. 37-39.
33. Бальон Я.Г., Шульман М.Д. // *Укр. хим. журн.* – 1979. – Т. 45, №2. – С. 179-184.
34. Бальон Я.Г., Шульман М.Д., Корпачев В.В. // *Хим.-фарм. журн.* – 1981. – №2. – С. 163-166.
35. Бальон Я.Г. *1-Замещенные 2,2-дигалогенэтанолы, их аналоги и производные: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук.* – К., 1989. – 32 с.

36. Балъон Я.Г., Корпачев В.В. // *Эндокринология*. – 1996. – Т. 1, №1. – С. 25-31.
37. Богатырев О.П. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения болезни Иценко-Кушинга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 36 с.
38. Trainer P.J., Besser M. // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 1994. – Vol. 23. – P. 571-577.
39. Verhelst J.A., Trainer P.J., Howlett T.A. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1991. – Vol. 35. – P. 169-178.
40. Sonino N., Boscato M., Paolette A. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1991. – Vol. 35. – P. 347-353.
41. Chou S.C., Lin I.D. // *Endocrinol. J.* – 2000. – Vol. 47, №4. – P. 401-406.
42. Eckhoff C., Oelkers W., Bahz V. // *J. Steroid. Biochem.* – 1988. – Vol. 31, №5. – P. 819-823.
43. Nieman L.K. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 1994. – Vol. 49, №4-6. – P. 261-267.
44. Shalet S., Mukheryes A. // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2008. – Vol. 15, №3. – P. 234-238.
45. Castinetti F., Morange J., Jaguet P. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, №1. – P. 91-99.
46. Schulte H.M., Benker G., Reinwein D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 70, №5. – P. 1426-1430.
47. Albert S.G., Deleon M.J., Silverberg A.B. // *Crit. Care Mol.* – 2001. – Vol. 29. – P. 668-670.
48. Vinclair M., Broux C., Faure P. et al. // *J. Intensive Care. Med.* – 2007. – Vol. 22, №2. – P. 111-117.
49. Bertanga X., Besin C., Picard F. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1988. – Vol. 28. – P. 537-542.
50. Ahlman H., Khorzam-Manesh A., Jansson S. et al. // *World J. Surg.* 2001. – Vol. 25. – P. 927-933.
51. Ye P., Yamashita T., Dollcok D.M. et al. // *Horm. Metab. Res.* – 2009. – Vol. 41, №1. – P. 35-39.
52. Villeneuve D.L., Blake L.S., Brodin J.D. et al. // *Toxicol. Sci.* – 2008. – Vol. 104, №1. – P. 113-123.
53. Kenefick S.J., Neiger R. // *J. Small. Anim. Pract.* 2008. – Vol. 49, №3. – P. 139-143.
54. Комиссаренко И.В. Сб. *Современные вопросы эндокринологии*. – М.: Медицина, 1975. – С. 195-206.
55. Nieman L.K. // *Pituitary.* – 2002. – Vol. 5, №2. – P. 77-82.
56. Bornstein S.R., Stratakis C.A., Chrousos G.R. // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 759-771.
57. Dackiw A.P., Lee J.E., Gagel R.F. // *World J. Surg.* – 2001. – Vol. 25. – P. 914-926.
58. Кваченюк А.М. // *Клин. хирургия*. – 2001. – №8. – С. 44-46.
59. Кваченюк А.М. // *Лікарська справа*. – 2003. – №8. – С. 52-54.
60. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И. // *Фармакол. вісник*. – 2000. – №1. – С. 50-53.
61. Кваченюк А.М. // *Эндокринология*. – 2004. – Т. 9, №2. – С. 207-214.
62. Lorusso G.D., Sarwar S.T., Sarma D.P. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, №5. – P. 838-845.
63. Patalano A., Brancato V., Mantero F. // *Horm. Res.* – 2009. – Vol. 71, №1. – P. 99-104.
64. Кваченюк А.М. // *Лікарська справа*. – 2004. – №8. – С. 64-67.
65. Рыбаков С.И. *Клиника, диагностика и лечение гормонально-активных опухолей коркового вещества надпочечных желез: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук*. – К., 1990. – 45 с.
66. Schteingart D.E., Motazed A., Noonan R.A. et al. // *Arch. Surg.* – 1982. – Vol. 117. – P. 1142-1149.
67. Naak H.R., Hermans J., Van de Velde S.J. et al. // *Br. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 69. – P. 947-953.
68. Barson L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 1488-1493.
69. Kjellman M., Larsson C., Backdahl M. // *World J. Surg.* – 2001. – Vol. 25. – P. 949-956.
70. Trainer P.J., Besser M. // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1994. – Vol. 23. – P. 571-577.
71. Sonino N., Boscaro M., Paolette A. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1991. – Vol. 35. – P. 347-353.
72. Sinnaeve L.J.E., Becks G.P. // *Can. Med. Assoc. J.* – 1989. – Vol. 141. – P. 131-135.
73. Ahlman H., Khorram-Manesh A., Jansson S. et al. // *World J. Surg.* – 2001. – Vol. 25, №7. – P. 927-933.
74. Andres F., Grunenberger F., Kurtz J.E. et al. // *Presse Med.* – 1997. – Vol. 26. – P. 880-887.
75. Bonacci R., Gigliotti A., Baudin E. et al. // *Br. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 78. – P. 546-560.
76. Miller J., Crapo L. // *Endocrine Rev.* – 1993. – Vol. 14, №4. – P. 443-458.
77. Schlumberger M., Ostronoff M., Bellaiche M. et al. // *Cancer.* – 1988. – Vol. 61, №8. – P. 1492-1494.
78. Kvachenyuk A. // *Endocrinologia Polska.* – 2007. – Vol. 58, №3. – P. 263-264.
79. Dogliotti L., Berruti A., Pia A. et al. // *Minerva Endocrinol.* – 1995. – Vol. 20, №1. – P. 105-117.
80. Schoff M., Reincke M., Ortman D. et al. // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol. 23, №3. – P. 2929-2931.
81. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. // *Проблемы эндокринологии*. – 1997. – Т. 43, №5. – С. 39-47.
82. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Бузиашвили И.И. // *Проблемы эндокринологии*. – 1998. – Т. 44, №4. – С. 46-55.
83. Носонов Е.П. // *Рус. мед. журн.* – 1999. – Т. 7, №8 (90). – С. 364-370.

Надійшла до редакції 19.02.2010 р.