se týká etiologie, jedná se o polyetiologické onemocnění. Dle etiologie rozlišujeme převažující ACTH-dependentní CS (75–80 %), u kterého je primární autonomní nadprodukce ACTH buď ACTH produkujícím adenomem hypofýzy (Cushingova nemoc), nebo méně často ektopicky jiným tumorem (ektopický či paraneoplastický CS). Méně častý je ACTH-independentní CS (15–20 %), u kterého je primární nadprodukce kortizolu v kůře nadledvin, nejčastěji adenomem nadledviny, méně často karcinomem nadledviny. Vzácná je bilaterální nadprodukce, buď bilaterální makronodulární adrenální hyperplazií (BiMAH), nebo primární pigmentovanou nodulární adrenokortikální nemocí (PPNAD) (4).

Klinický obraz a důsledky Cushingova syndromu

Klinický obraz CS je velmi komplexní a bezprostředně ohrožuje své nositele na životě. Mezi typické příznaky patří centrální obezita a redistribuce tuku, kožní změny (tenká kůže, strie, snadná zranitelnost, kožní infekce), porucha glukózové tolerance a/nebo diabetes mellitus, arteriální hypertenze, dyslipidemie, hyperkoagulační stav, osteopenie a osteoporóza, kognitivní a afektivní poruchy a řada dalších (5). Morbidita a mortalita pacientů s aktivním CS je oproti referenční populaci až čtyřikrát vyšší. Je to zejména v důsledku kardiovaskulárních příčin, ale pacienty ohrožuje řada dalších komplikací, především infekčních. Navíc existují důkazy, že zvýšená morbidita a mortalita přetrvává mnoho let i po úspěšné léčbě (6, 7, 8).

Diagnostika, diferenciální diagnostika a léčba Cushingova syndromu

CS je těžké a život ohrožující onemocnění. Je proto nezbytné co nejdříve určit diagnózu a pokud možno správnou etiologickou diferenciální diagnózu a zahájit komplexní léčbu nejen CS samotného, ale i jeho komorbidit a komplikací. Diagnostika spočívá v průkazu autonomní nadprodukce kortizolu (dexametazonový supresní test s nízkou dávkou dexametazonu, noční koncentrace kortizolu v krvi, vylučování volného močového kortizolu za 24 hodin a/nebo noční koncentrace kortizolu ve slinách). Diferenciální diagnostika pak slouží k identifikaci etiologické příčiny CS. Její popis přesahuje rámec této publikace a je uveden ve zdrojových publikacích (9).

Léčba musí být časná a komplexní. U ACTH produkujících adenomů hypofýzy je metodou první volby léčba neurochirurgická, při jejím neúspěchu reoperace nebo stereotaktická radiační terapie. U jiných tumorů s ektopickou produkcí ACTH se léčba řídí základním onemocněním a obvykle je metodou první volby léčba chirurgická. U kortizol produkujících patologií nadledvin je opět metodou volby léčba chirurgická. U unilaterálních adenomů a dle stadia i karcinomů se provádí unilaterální, většinou laparoskopický výkon (adrenalektomie). U bilaterálních forem většinou můžeme volit mezi bilaterální adrenalektomií a medikamentózní léčbou (4, 9).

Ve všech situacích s přetrvávající nadprodukcí kortizolu musíme normalizovat jeho produkci. To se týká i stavů po neúspěšné chirurgické léčbě, nebo při čekání na uplatnění efektu radioterapie. K normalizaci sekrece kortizolu v těchto situacích je medikamentózní léčba. Přehled medikamentózní léčby CS je uveden den v tabulce 1 (10).

Farmakologický profil přípravku Isturisa

Zařazení do skupiny léků

Perorální přípravek Isturisa s účinnou látkou osilodrostat (kódové označení LCI699), který byl původně vyvíjen ke snížení sérových koncentrací aldosteronu a ke kontrole hypertenze, patří mezi inhibitory steroidogeneze (11, 12). Osilodrostat je řazen do farmakoterapeutické skupiny antikortikosteroidy (ATC kód: H02CA02) (13).

Chemická struktura

Chemicky se jedná o derivát imidazolu a pyrrolu s názvem (IUPAC):

Tab. 1. *Přehled medikamentózní léčby Cushingova syndromu (10)*

Léky zaměřené na kortikotrofní adenom hypofýzy		
Lék	**Dávka**	**Účinnost (% normalizace)**
Pasireotid	0,6–0,9 mg s. c. 2× denně	15–26
Pasireotid LAR	10 mg i. m. à 4 týdny, titrace dle tolerance a účinnosti až do 60 mg à 4 týdny	28–54
Kabergolin	0,5–7 mg týdně p. o. Titrace dávky dle tolerance a účinnosti	Cca 34
Temozolamid	150–200 mg/m^2 5 dnů po sobě každých 28 dnů. Použití zejména u atypických/agresivních Pit-NET a karcinomů	Různá účinnost. Redukce objemu tumoru až v 56 %
Inhibitory steroidogeneze v kůře nadledvin		
Ketokonazol	400–600 mg denně p. o. rozděleně ve 2–3 dávkách, titrace dle tolerance a účinnosti až do 1200 mg denně	45–93
Levoketoknazol	300 mg denně p. o. rozděleně ve 2 dávkách, titrace dle tolerance a účinnosti až do 1200 mg denně	36–50
Metyrapon	750–1000 mg denně p. o. rozděleně ve 3–4 dávkách, titrace dle tolerance a účinnosti až do 4000 mg denně	45–66
Osilodrostat	Počáteční dávka 2 mg p. o. denně, titrace dle tolerance a účinnosti až do 30 mg 2× denně	67–81
Etomidat	i.v. protokol od 0,02–0,08 g/kg/hod., nebo 4 mg/hod. (fixní dávka), obvykle za použití na jednotce intenzivní péče.	
Mitotan	0,5–1,5 mg denně ve 2–3 dávkách, titrace dle tolerance a účinnosti za monitorování sérových hladin (cílová koncentrace 8,5 mg/l). Vysoká toxicita, podání vyhrazeno převážně na karcinomy kůry nadledvin.	72–100
Antagonisté glukokortikoidního receptoru (u nás t.č. nepoužíváme)		
Mifepriston	Iniciální dávka 300 mg p. o. denně, zvyšování dle účinnosti o 300 mg každé 2–4 týdny až do maxima 1 200 mg denně (600 mg při renální insuficienci).	Monitorování dle klinických parametrů (TK, glykemie, HbA_{1c}, K)
Relakorilant	100–400 mg p. o. v jedné denní dávce	dtto