

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ДОЗАМИ САНДОСТАТИНА ЛАР ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Древалъ А.В., Покрамович Ю.Г., Триголосова И.В., Виноградова А.В., Иловайская И.А.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Медикаментозное лечение аналогами соматостатина является важной составной частью лечения больных с акромегалией.

Цель – оценка эффективности лечения аналогами соматостатина в различных дозах у пациентов с акромегалией.

Материал и методы. Были проанализированы данные о 128 пациентах, состоявших в регистре больных акромегалией в Московской области. На лечении аналогами соматостатина находились 79 (61,7%) человек. Пациенты начинали лечение с дозы 20 мг. Если в течение 6-12 месяцев не отмечалось достижение целевых уровней гормона роста (ГР) и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1), доза повышалась до 30 мг, а затем и до 40 мг. При уровнях ГР и ИРФ-1 ниже целевых значений доза снижалась до 10 мг. Была проанализирована частота достижения целевых показателей ГР и ИРФ-1 в зависимости от дозы применяемых аналогов соматостатина.

Результаты. Доли пациентов с акромегалией, получавших медикаментозное лечение в качестве первой или второй линии терапии, были примерно равны: 55,7 и 44,3% соответственно. Из 79 больных акромегалией октреотид пролонгированного действия (Сандостатин ЛАР) в дозе 10 мг получали 4 (5,1%) больных, 20 мг – 33 (41,8%), 30 мг – 11 (13,9%), 40 мг – 31 (39,2%). Целевые показатели ГР и ИРФ-1 были достигнуты у 57,6, 54,5 и 32,2% пациентов, получавших препарат в дозах 20, 30 и 40 мг соответственно. Достижение хотя бы одного целевого показателя (ГР или ИРФ-1) наблюдалось еще у 10 из 33 (30,3%), 4 из 11 (36,2%) и 9 из 31 (29%) пациента. Частота побочных эффектов при увеличении дозы препарата не возрастала.

Заключение. Применение октреотида пролонгированного действия в дозах 30 и 40 мг является безопасным и позволяет увеличить долю пациентов с акромегалией, достигших биохимического контроля акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозное лечение, аналоги соматостатина.

EFFICIENCY OF THE ACROMEGALIC PATIENTS' TREATMENT WITH DIFFERENT DOSES OF SANDOSTATIN LAR IN MOSCOW REGION

Dreval' A.V., Pokramovich Yu.G., Trigolosova I.V., Vinogradova A.V., Ilovayskaya I.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Background: Somatostatin analogues therapy is an important part of the acromegalic patients' treatment.

Aim: Assessment of treatment efficiency for patients with acromegaly using different doses of somatostatin analogues.

Materials and methods: The data of 128 acromegaly patients registered in Moscow Region were analyzed, 79 (61.7%) of them were treated with somatostatin analogues. The treatment was started with a dose of 20 mg. If the target levels of growth hormone (GH) and type 1 insulin-like growth factor (IGF-1) were not achieved within 6-12 months, the dose was increased to 30 mg, and then to 40 mg. If GH and IGF-1 levels fell under the target values, the dose was decreased to 10 mg. The rate of achievement of optimal GH and IGF-1 levels was analyzed depending on the somatostatin analogue doses used.

Results: The percentage of the acromegalic patients who were under the first and the second lines of drug therapy, was almost similar: 55.7 and 44.3%, respectively. Sandostatin LAR in dose of 10 mg was given to 4 (5.1%) of 79 patients, 20 mg – to 33 (41.8%), 30 mg – to 11 (13.9%), and 40 mg – to 31 (39.2%) patients. The target levels of GH and IGF-1 were achieved in 57.6, 54.5, and 32.2% of patients, who received preparation in doses 20, 30, and 40 mg, respectively. Achievement of, at least, one planned criterium (GH or IGF-1) was additionally noted in 10 of 33 (30.3%), 4 of 11 (36.2%), and 9 of 31 (29%) patients within these study groups. The rate of side effects didn't increase with the raising of octreotide dose.

Conclusion: Application of long-acting release octreotide (Sandostatin-LAR) in doses of 30 and 40 mg is safe and allows to increase percentage of acromegalic patients who achieve a biochemical control over acromegaly.

Key words: acromegaly, drug treatment, somatostatin analogues.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы, благодаря успехам нейроэндокринологии, существенно улучшились диагностика и тактика ведения больных акромегалией. Причиной акромегалии в подавляющем большинстве случаев является опухоль гипофиза, продуцирующая гормон роста (ГР). Несмотря на то что сомато-

тропиномы практически всегда являются доброкачественными новообразованиями гипофиза, в многочисленных исследованиях было показано, что повышенные уровни ГР и ассоциированного с ним инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1) приводят к развитию различных сердечно-сосудистых, респираторных, эндокрин-

ных и метаболических нарушений разной степени тяжести [1, 2, 3], что существенно повышает риск смерти у этих больных. Кроме того, у 68-75% больных с акромегалией соматотропиномы достигают размеров более 10 мм и выходят за пределы турецкого седла. Таким образом, опухоль гипофиза может являться самостоятельным фактором, способствующим нарушению полей зрения, появлению головных болей и других неврологических симптомов.

Терапия аналогами соматостатина является одним из основных видов медикаментозного лечения акромегалии [4]. За более чем пятнадцатилетний период применения аналогов соматостатина было доказано, что эти лекарственные средства эффективны в отношении снижения секреции ГР и/или ИРФ-1 и уменьшения объема опухоли [5].

Согласно последней редакции Международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению акромегалии [6], применение аналогов соматостатина наиболее целесообразно:

- для достижения ремиссии заболевания (полной или частичной) в период между проведением облучения и временем наступления максимального эффекта от лучевой терапии (эффект после облучения может наступить через несколько лет);

- после хирургического лечения, если не достигнут биохимический контроль заболевания;

- как первая линия терапии при опухолях, радикальное хирургическое удаление которых маловероятно (например, большие опухоли с экстракеллярным распространением без явных симптомов сдавления);

- перед проведением хирургического лечения для регресса тяжелых соматических проявлений, которые могут быть противопоказанием к операции или осложнять ее немедленное проведение (необязательная рекомендация).

Целью исследования была оценка эффективности лечения аналогами соматостатина в качестве первичного или дополнительного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовались данные Московского областного регистра пациентов с акромегалией, который ведется на базе отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского с 2005 г. [7]. По состоянию на начало 2011 г., в регистр включено 140 больных акромегалией. В течение 2005-2010 гг. они получали пролонгированный препарат октреотида Сандостатин ЛАР (Новартис, Швейцария). Основанием для назначения аналогов соматостатина были показания, перечисленные в Международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению акромегалии 2009 г. [6]. Длительность терапии у наблюдавшихся пациентов составила от 12 до 60 месяцев. Лечение начинали со стандартной дозы 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, контроль уровней ГР и ИРФ-1 на фоне лечения проводился 1 раз в 3-6 месяцев; если на фоне применения этой дозы не отмечалось целевых значений ГР и ИРФ-1, доза препарата увеличивалась до 30-40 мг.

Содержание ГР в сыворотке крови определялось при помощи твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа, результаты выражались в мЕд/л. На фоне медикаментозного лечения определялся средний уровень ГР. Содержание ИРФ-1 определяли при помощи иммуноферментного анализа, результаты выражались в нг/мл. Поскольку референсные значения ИРФ-1 различаются в зависимости от пола и возраста пациента, для оценки использовался расчетный показатель – процент отклонения уровня ИРФ-1 от верхней границы референсных значений для данного пола и возраста. Согласно Международным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению акромегалии 2009 г. [6], целевыми значениями для ГР в ходе лечения считались 2,7-6,8 мЕд/л, а для ИРФ-1 – референсные значения для данного пола и возраста. Состояние, при котором были достигнуты оба целевых показателя – ГР и ИРФ-1 – считали ремиссией акромегалии, или полным биохимическим контролем.

Древал Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ, главный эндокринолог Московской области. **Покрамович Юлия Геннадьевна** – врач отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Триголосова Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Виноградова Анна Викторовна** – врач отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Иловайская Ирэна Адольфовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ.

Для корреспонденции: Покрамович Юлия Геннадьевна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, каб. 415, Российская Федерация. Тел.: +7 (963) 612 25 62. E-mail: pokramovich_81@mail.ru

Dreval Aleksandr Vasil'evich – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI; Chief endocrinologist of Moscow Region. **Pokramovich Yuliya Gennad'evna** – physician of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Trigolosova Irina Vladimirovna** – PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Vinogradova Anna Viktorovna** – physician of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Ilovayskaya Irena Adol'fovna** – PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI.

Correspondence to: Pokramovich Yuliya Gennad'evna – 61/2 Shchepkina ul., 9-415, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (963) 612 25 62. E-mail: pokramovich_81@mail.ru

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 7.0 для Windows XP с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Результаты представлены в виде медианы (Me) [интерквартильный размах Q25; Q75]. Для определения достоверности количественных показателей в независимых группах использовался U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для попарного сравнения групп, для множественного сравнения – метод Краскела – Уоллиса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В регистре Московской области зарегистрированы 140 больных акромегалией, из них лечение аналогами соматостатина когда-либо получали 107 человек (76,4%). К 2011 г. 19 из 107 больных прекратили лечение аналогами соматостатина. Поводом для прекращения медикаментозной терапии стало выполнение радикального нейрохирургического лечения у 16 больных (в семи случаях – микроаденомы, в девяти – макроаденомы), смерть – у трех человек (одна пациентка погибла от сопутствующей нейроэндокринной опухоли легкого, у двоих причина смерти неизвестна). По девяти пациентам, получавшим лечение аналогами соматостатина, данные в регистре за 2010 г. отсутствовали, поэтому они были исключены из наблюдения.

Таким образом, на начало 2011 г. имелись данные о 128 пациентах с акромегалией, среди которых лечение аналогами соматостатина получили 79 (61,7%) больных либо в качестве начальной терапии (55,7%), либо при отсутствии клинико-гормональной ремиссии после проведенного немедикаментозного лечения (44,3%). В последнем случае после нейрохирургического лечения было 20 пациентов, после лучевой терапии – 6, после комбинированного (нейрохирургического и лучевого) лечения – 9.

На фоне стартовой терапии аналогами соматостатина в дозе 20 мг полная ремиссия акромегалии была отмечена у 23 (29,1%) пациентов, достижение хотя бы одного целевого показателя наблюдалось еще у 10 (12,7%). У четырех больных, у которых на фоне стартовой терапии отмечались нормальные концентрации ИРФ-1 и уровень ГР ниже 2,7 мкЕд/мл, доза аналогов соматостатина была снижена до 10 мг. У 42 больных, не достигших целевых значений ГР и/или ИРФ-1 в ходе 6-12 месяцев лечения с использованием дозы 20 мг, проводилась титрация дозы до 30 мг, при этом наблюдалось дальнейшее снижение уровней ГР и ИРФ-1, что позволило достигнуть полного биохимического контроля акромегалии еще у 6 (7,6%) человек. У 31 (39,2%) больно-

го с недостаточным биохимическим контролем на фоне терапии Сандостатином ЛАР в дозе 30 мг после повышения дозы до 40 мг в месяц также произошло снижение показателей активности заболевания. На этой дозе целевые значения ГР и ИРФ-1 были зафиксированы у 10 (12,7%) больных, а достижение хотя бы одного целевого показателя наблюдалось еще у 9 (11,4%). Из 79 больных акромегалией дозу октреотида продленного действия 40 мг получал 31 больной (39,2%), 30 мг – 11 (13,9%), 20 мг – 33 (41,8%) и 10 мг – 4 (5,1%). Итак, в Московской области в лечении акромегалии наиболее часто использовались дозы Сандостатина ЛАР 20 и 40 мг.

Таким образом, чем выше требуется доза аналогов соматостатина, тем меньше доля больных, у которых достигается полный биохимический контроль над акромегалией.

Согласно Европейскому консенсусу по медикаментозному лечению акромегалии, рекомендуется проводить оценку биохимических показателей каждые три месяца, а в случае превышения целевых значений ГР и ИРФ-1 – повышать дозу аналогов соматостатина [8]. Однако, судя по данным различных исследований, титрация дозы производится не во всех случаях. По результатам метаанализа клинических исследований, проведенного P.U. Freda и соавт., титрация дозы Сандостатина ЛАР с 20 до 30 мг осуществлялась у 29% пациентов, а до 40 мг – лишь у 4,8% [9]. Авторы сделали вывод о том, что до 35% пациентов не достигли целевых показателей ГР и ИРФ-1 только из-за неадекватно низких доз аналогов соматостатина.

В нашем исследовании по причине неадекватно низких доз аналогов соматостатина целевых показателей ГР и ИРФ-1 не достигли 26,6% больных.

Показатели ГР и процент отклонения ИРФ-1 на фоне лечения достоверно различались в группах больных, получающих разные дозы Сандостатина ЛАР ($p=0,004$ и $p=0,0004$ соответственно), и достигали наибольших значений в группе больных, получавших дозу 40 мг (см. таблицу). Итак, в тех случаях, когда у больного акромегалией не удается полностью контролировать секрецию ГР и ИРФ-1 на дозах Сандостатина ЛАР 20 и 30 мг, целесообразно дальнейшее увеличение дозы до 40 мг, тем более что увеличение дозы до 30 мг, а в дальнейшем до 40 мг не сопровождалось ростом частоты или интенсивности таких побочных эффектов, как тошнота, метеоризм, боли в животе, стеаторея.

При анализе данных о возрасте пациентов при первых симптомах акромегалии, возрасте в момент постановки диагноза, длительности заболевания, соотношении микро- и макросоматотропином, базальном уровне ГР и проценте увеличения ИРФ-1 в момент диагностики заболевания оказалось, что

статистически значимых различий среди больных, получавших разные дозы Сандостатина ЛАР, не было. Несмотря на то что доля пациентов с макросоматотропинами несколько возрастала в группах с дозами 20, 30 и 40 мг и составляла 76, 82 и 84% соответственно, разница была статистически не значима. Кроме того, доля пациентов, получавших аналоги соматостатина после проведенного нейрохирургического и/или лучевого лечения, также была сопоставима в различных группах.

Сходные данные были получены и европейской группой исследователей А. Солао и соавт. [10]. Как и в нашем исследовании, при дальнейшем повышении дозы до 30 и 40 мг ремиссия акромегалии была отмечена еще у 15 из 56 (26,8%) и 6 из 56 (10,7%) пациентов соответственно. По данным обоих исследований, был сделан вывод о том, что исходные уровни ГР и ИРФ-1 сравнимы в терапевтических группах, в которых больные принимали разные дозы Сандостатина ЛАР. Следовательно, по исходному уровню ГР и/или ИРФ-1, определяемому до назначения медикаментозного лечения, невозможно прогнозировать дозу аналогов соматостатина, на которой может быть достигнута ремиссия акромегалии.

Таким образом, медикаментозная терапия акромегалии с применением аналогов соматоста-

тина является важной составной частью лечения соматотропином в Московской области – эти лекарственные средства получают до 61,7% пациентов с акромегалией.

Выводы

1. Из 128 больных с акромегалией, зарегистрированных в Московской области к началу 2011 г., лечение аналогами соматостатина получали 79 (61,7%) человек; из них из-за отсутствия клинико-гормональной ремиссии после проведенного нейрохирургического и/или лучевого лечения – 35 (44,3%), а в качестве первой линии терапии – 44 (55,7%).

2. Чем выше доза аналогов соматостатина, которая требуется к применению, тем меньше доля больных, у которых достигается полный биохимический контроль над акромегалией: на дозах 10, 20, 30 и 40 мг целевых значений ГР и ИРФ-1 достигли 100, 57,6, 54,5 и 32,2% пациентов соответственно. Это, скорее всего, отражает тенденцию нарастания частоты несвоевременного назначения эффективной дозы аналогов соматостатина по мере увеличения дозы препарата.

3. По уровню ГР или ИРФ-1, определяемому до назначения медикаментозной терапии, невозможно

Клинические характеристики и гормональные показатели больных акромегалией в зависимости от дозы аналогов соматостатина

Параметры	Месячная доза пролонгированных препаратов октреотида		
	20 мг (n=33)	30 мг (n=11)	40 мг (n=31)
Возраст пациентов при первых симптомах акромегалии, годы	46 [34; 51]	38 [26; 52]	44 [32; 49]
Возраст постановки диагноза, годы	52 [43; 59]	42 [28; 60]	48 [40; 55]
Длительность акромегалии, годы	7 [5; 8]	5 [4; 10]	6 [3; 9]
Соотношение микро- и макросоматотропином, n (%)	8/25 (24/76)	2/9 (18/82)	5/26 (16/84)
Другие виды лечения, n (%):	13 (39,4%)	5 (45,5%)	14 (45,2%)
нейрохирургическое	8	3	7
лучевое	3	-	2
нейрохирургическое и лучевое	2	2	5
Базальный уровень ГР в момент диагностики акромегалии, мкЕд/мл	31,9 [8,3;71,0]	28,6 [18,7; 176,0]	49,5 [15,0; 148,0]
Отклонение ИРФ-1 в момент диагностики акромегалии, %	151 [102; 189]	147 [120; 295]	198 [108; 259]
Базальный уровень ГР на фоне лечения аналогами соматостатина, мкЕд/мл	1,47 [1,0-3,8]	3,6 [1,67-6,05]	6,8 [3,7-11,9]
Отклонение ИРФ-1 на фоне лечения аналогами соматостатина, %	-11,5 [-37; 25]	-23 [-63; 87]	65 [-6; 135]
Общая длительность лечения аналогами соматостатина, мес.	25 [10; 50]	12 [5; 24]	47 [35; 58]
Длительность лечения аналогами соматостатина в данной дозе, мес.	22 [7; 49]	3 [1; 13]	30 [23; 45]

прогнозировать необходимую для достижения ремиссии акромегалии дозу аналогов соматостатина.

4. Увеличение дозы Сандостатина ЛАР до 40 мг не сопровождается ростом числа и интенсивности побочных эффектов, что открывает определенные перспективы для эффективного лечения акромегалии большими дозами аналогов соматостатина.

Литература

1. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52.
3. Древалъ АВ, Иловайская ИА, Триголосова ИВ, Покрамович ЮГ. Алгоритмы диагностики и лечения акромегалии: методическое пособие для врачей. М.: Перо; 2013. (Dreval' AV, Ilovayskaya IA, Trigolosova IV, Pokramovich YuG. [Algorithms of diagnostics and treatment of acromegaly: A Handbook for Physicians]. Moscow: Pero; 2013. Russian).
4. Мельниченко ГА, Пронин ВС. Современные схемы фармакотерапии акромегалии. *Врач.* 2008;(8):9-13. (Mel'nichenko GA, Pronin VS. [Contemporary schemes for acromegaly therapy]. *Vrach.* 2008;(8):9-13. Russian).
5. Молитвословова НН. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении. *Проблемы эндокринологии.* 2011;(1):46-59. (Molivoslovova NN. [Acromegaly: contemporary achievements in diagnostics and treatment]. *Problemy endokrinologii.* 2011;(1):46-59. Russian).
6. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1509-17.
7. Древалъ АВ, Камынина ТС, Нечаева ОА, Покрамович ЮГ. Московский областной регистр больных акромегалией. *Проблемы эндокринологии.* 2008;(4):27-31. (Dreval' AV, Kamynina TS, Nechaeva OA, Pokramovich YuG. [Moscow Regional Register of the acromegaly patients]. *Problemy endokrinologii.* 2008;(4):27-31. Russian).
8. Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(1):33-9.
9. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4465-73.
10. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Lombardi G. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):579-87.