

Успешное лечение акромегалии Соматулином: нейроэндокринные и метаболические аспекты

Л.К. Дзеранова, К.И. Табеева, А.В. Воронцов, В.П. Владимирова

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

Акромегалия (А) (от греческого *akron* – конечность и *megas*, родительный падеж *megalus* – большой) – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное избыточной продукцией соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1). Чаще всего (около 95%) причиной А является избыточная секреция гормона роста (ГР) аденомой гипофиза, реже (менее 3%) данное заболевание возникает вследствие повышенной секреции соматолиберина, приводящей к гиперплазии соматотрофов с последующим формированием аденомы гипофиза и менее 2% случаев избыточная секреция СТГ имеет внегипофизарную локализацию. А характеризуется прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов. Причинами смертности, главным образом, являются осложнения: сердечно-сосудистая патология, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования, осложнения диабета [1]. Смертность больных акромегалией при отсутствии своевременного и адекватного лечения в 4–10 раз превышает таковую в общей популяции. Около 50% нелеченных больных умирают в возрасте до 50 лет [4]. Своевременное выявление и лечение заболевания позволяют сократить частоту осложнений, а также существенно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

В настоящее время существует три основных метода лечения А: хирургический, лучевой, медикаментозный. Многим больным необходимо применять комбинированное лечение для достижения адекватного контроля над данным заболеванием. Целями лечения являются: устранение клинических симптомов, нормализация секреции СТГ и ИРФ-1, ликвидация источника избыточной продукции гормона роста, улучшение качества жизни пациентов [1, 15].

Медикаментозная терапия А включает в себя три группы препаратов: агонисты дофамина, аналоги соматостатина и антагонисты рецепторов гормона роста.

В настоящее время агонисты дофамина практически не используются в качестве монотерапии А. По данным многих исследований, совместное применение агонистов дофамина и аналогов соматостатина позволяет добиться лучшего контроля над заболеванием [11, 15].

Антагонисты рецепторов гормона роста, представителем которых является пегвисомант, угнетают периферическое действие гормона роста. Лечение данными препаратами дает хорошие результаты: отмечается значительное снижение ИРФ-1, уменьшение симптомов заболевания. При лечении препаратами данной группы необходимо тщательно контролировать размеры опухолей, т.к. их действие направлено только на периферическую блокаду рецепторов СТГ, а также следить, учитывая побочные эффекты, за функциональным состоянием печени.

Главное место в лечении А в настоящее время занимают аналоги соматостатина (СА). Существует несколько групп препаратов: короткого действия – Сандостатин (октреотид); средней длительности действия – Соматулин (ланреотид)–30 мг, длительного действия – Сандостатин-ЛАР (октреотид-ЛАР), Соматулин 60 мг, 90 мг, 120 мг.

Соматостатин (ССТ) является нейрогормоном, а также нейротрансмиттером в центральной нервной системе. По своей структуре это 14-аминокислотный циклический полипептид. ССТ подавляет секрецию гормона роста, а также ингибирует многие физиологические функции в других органах через аутокринную, паракринную и нейрональную регуляцию. Рецепторы к соматостатину (pCCT) обнаруживаются во многих органах, например, головном мозге, поджелудочной железе, органах иммунной системы, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, в большинстве опухолей, образованных из тканей и органов-мишеней для ССТ [2, 12, 16]. В настоящее время, основываясь на структурных, филогенетических и фармакологических свойствах – pCCT были разделены на 2 основных класса и 5 подтипов: 1-й класс – pCCT2, pCCT3, pCCT5, 2-й класс – pCCT1, pCCT4. Рецепторы неодинаково распределены в органах, а также имеют различные молекулярные, биохимические и фармакологические характеристики. Например, через рецепторы pCCT1 осуществляются антисекреторные эффекты на гормон роста, пролактин, кальцитонин; pCCT2 – на инсулин, глюкогон, ГР, адrenокортикотропный гормон, интерферон γ и желудочную секрецию; pCCT5 – на адrenокортикотропный гормон, гормон роста, инсулин, глюкогоноподобный пептид-1, амилазу [16].

Помимо угнетения секреции гормонов, стимуляция рССТ приводит к снижению экзокринной функции желудка и поджелудочной железы, уменьшению продукции желчи. У экспериментальных животных в культуре клеток опухолей стимуляция имеющихся рССТ приводит к остановке клеточного роста и/или к апоптозу. Эти и другие свойства позволяют широко использовать аналоги соматостатина в клинической практике [1, 16].

Показанием к применению этой группы препаратов является: предоперационное лечение А с целью нивелирования клиники и возможного уменьшения объема опухоли для улучшения исходов операции; в качестве первичной длительной терапии больных, при отказе от операции или невозможности ее проведения; в случае неэффективности хирургического лечения; лечение больных после лучевой терапии до достижения ее результатов.

На фоне лечения СА пациентов с А отмечается уменьшение размеров опухоли по данным МРТ, а также снижение, а в большинстве случаев и нормализация уровня СТГ и ИРФ-1 [15]. Менее изучено влияние АС на метаболизм. Итальянскими исследователями [8] были изучены 20 пациентов с А, которым проводился контроль следующих показателей: гормон роста, ИРФ-1, уровень инсулина, лептина, глюкозы крови, проведен оральный глюкозотолерантный тест до и после 6 месяцев лечения октреотидом-ЛАР или ланреотидом. На фоне приема АС выявлено повышение уровня лептина в плазме крови. По данным ряда исследований [6, 13–15], на фоне приема АС нередко наблюдается транзиторное повышение уровня глюкозы крови. В работе Baldelli R., Battista C. et al. [7] было изучено 24 пациента с акромегалией, у которых на фоне лечения СА отмечалось снижение инсулинорезистентности, а также уменьшение секреции инсулина.

Аналоги соматостатина способны оказывать свое действие на гомеостаз кальция – транзиторное снижение уровня сывороточного кальция, щелочной фосфатазы, стойкое повышение уровня паратгормона [13].

Наличие рССТ во многих опухолях позволяет использовать АС для подавления продукции биологически активных веществ, секретируемых опухолями, уменьшения и или устранения клинических симптомов, связанных с гиперсекрецией этих веществ, уменьшения размеров самих опухолей, а также метастазов, тем самым, улучшая качество и продолжительность жизни пациентов [3, 5, 9].

Препарат Соматулин (ланреотид) производится компанией IPSEN, впервые его начали использовать в клинической практике с 1995 года во Франции. Ланреотид инкапсулирован в лактид/гликопид-полимерные микросферы, содержащие манит и карбоксиметилцеллюлозу, обеспечивающие медленное непрерывное поступление препарата в течение длительного времени. Препарат вводят 1 раз в 14 дней внутримышечно по 30 мг. Ланреотид связывается преимущественно с рССТ2. Также имеются пролангированные формы препарата – Соматулин 60, 90, 120 мг, инъекции которых действуют до 56 дней.

По данным многочисленных исследований [6, 10, 13] доказана эффективность препарата в снижении уровня СТГ, снижении или нормализации уровня ИРФ-1, уменьшении размеров аденом гипофиза, уменьшении симптомов заболевания.

В исследовании Colao A., Marzullo P., Lombardi G. [10] было обследовано 24 пациента с акромегалией. На фоне лечения ланреотидом в дозе 30–45 мг 1 раз в 14 дней в течение 6 месяцев отмечалось значительное снижение уровня ИРФ-1 и гормона роста, у 15 пациентов (62,5%) удалось достичь адекватного контроля над заболеванием, кроме того, показано значительное снижение уровня инсулина и фибриногена крови. Также было обнаружено исчезновение гипертрофии левого желудочка у 66% пациентов с активной стадией заболевания, которым проводилась терапия ланреотидом 30 мг 1 раз в 14 дней в течение 12 месяцев. Все это способствует предотвращению развития сердечно-сосудистых осложнений, а соответственно увеличению продолжительности жизни этих больных.

Мы представляем клиническое наблюдение из практики успешного лечения активной стадии акромегалии Соматулином.

Пациентка Л., 57 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии с сильно выраженными головными болями, болями в области сердца, суставах, повышением артериального давления, потливостью. В течение 10-ти лет больная отмечала увеличение размеров стоп. С 1995 года отмечается нарушение углеводного обмена, на момент обследования находилась на интенсифицированной инсулинотерапии. При исследовании МРТ головного мозга в 2002 году по месту жительства была выявлена эндосупраселлярная аденома гипофиза. По данным МРТ головного мозга, произведенной в условиях Эндокринологического научного центра, гипофиз увеличен, верхний контур выпуклый, хиазмальная цистерна сужена (размеры 10x17x13 мм). Структура неоднородна – в толще гипофиза наблюдается зона неправильной формы 10x9мм с четкими контурами (рис. 1). Уровень соматомедина-С в 3 раза превышал нормальные показатели – 1023 нг/мл (66-310), СТГ – в полтора раза – 15,5 нг/мл (0-10). Толщина мягких тканей стопы составляла 23 см. На основании вышеописанных данных был поставлен диагноз: акромегалия, активная стадия заболевания. Эндосупраселлярная аденома гипофиза. Была назначена терапия агонистами дофамина, однако адекватного контроля над заболеванием достичь не удалось. Тогда больная была переведена на терапию аналогами соматостатина: ей назначен Соматулин по 30 мг 1 раз в 14 дней внутримышечно. На фоне данной терапии в течение 10 месяцев отмечалось значительное улучшение самочувствия пациентки: отсутствие головных болей, уменьшение интенсивности болей в суставах и области сердца. По данным лабораторного обследования наблюдалась нормализация уровня соматомедина С – 255 нг/мл, СТГ – 1,6 нг/мл. На МРТ головного мозга отмечена положительная динамика – тенденция к уменьшению размеров опухоли (рис. 2); гипофиз размерами 9x16x13 мм, в толще гипофиза зона неправильной формы 9x8 мм. Толщина мягких тканей стопы – 20 см. Также необходимо особо подчеркнуть улучшение метаболических показателей: снижение массы тела, гликемия в течение дня составляла 6-10 ммоль/л на фоне уменьшения суточной дозы инсулина, нормализация уровня липидов крови. Кроме того, отмечалось снижение и стабилизация артериального давления.

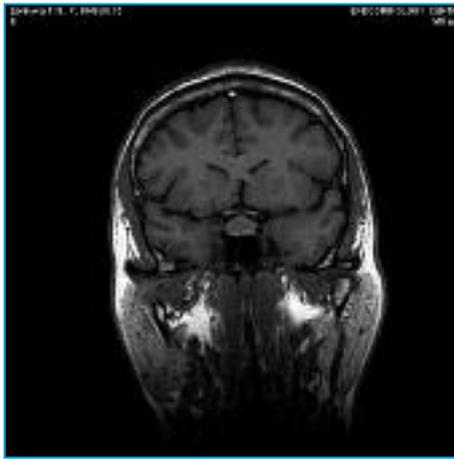


Рис. 1. МРТ больной Л. до лечения Соматулином

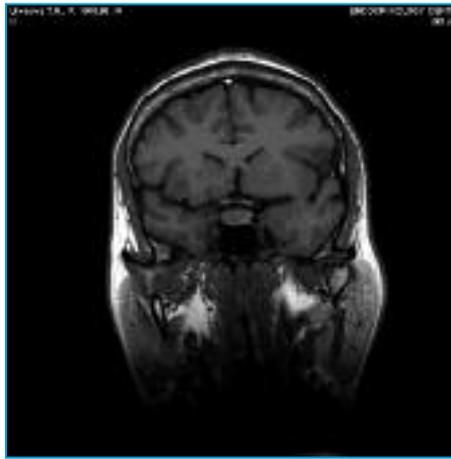
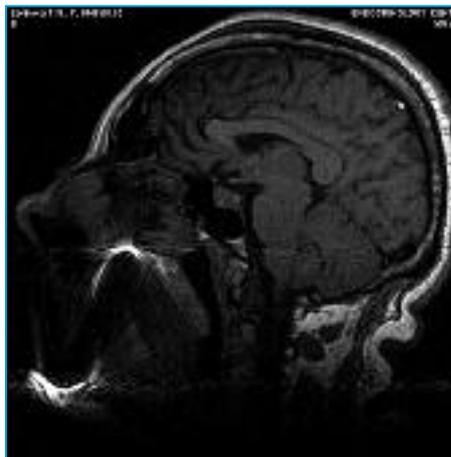


Рис. 2. МРТ больной Л. через 10 месяцев после лечения Соматулином



Через 10 месяцев введения, препарат был отменен врачом по месту жительства, пациентке назначены максимальные дозы агонистов дофамина. Через 6 месяцев отмены препарата на МРТ головного мозга выявлена отрицательная динамика: размеры гипофиза 11x16x13 мм, в толще аденогипофиза очаг неправильной формы 9 x 10 мм. Уровень соматомедина - С вырос почти в 2 раза до 563,4 нг/мл, СТГ – в 4 раза до 6,9 нг/мл. Кроме того, резко возросла потребность в инсулине, возобновились головные боли, усилились боли в суставах. Это продиктовало необходимость возобновить лечение СА.

Таким образом, применение СА в данном клиническом примере ланреотида позволило существенно улучшить качество жизни пациентки, достичь адекватного контроля над заболеванием, а также оказало существенное положительное влияние на жировой и углеводный обмен. В настоящее время препарат Соматулин 30 мг включен в перечень лекарственных средств оказания медицинской помощи пациентам, имеющим право на получение государственной социальной помощи.

Л и т е р а т у р а

1. Вакс В.В. Диагностика и лечение акромегалии. // Лечащий врач 2004, 6,8-14.
2. Дедов И.И., Вакс В.В. Аналоги соматостатина в лечении опухолей нейроэндокринной системы. // Проблемы эндокринологии 2004, 6, 50,42-48.
3. Калинин А.В. Новое в онкогенезе, диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1998 (6), 13-17.
4. Марова Е.И., Пронин В.С., Агаджанян С.Э., Молитвослова Н.Н., Вакс В.В., Анциферов М.Б. Медико-социальные проблемы курации больных с акромегалией. // Consilium Medicum 2004, 6,9.
5. Altstadt T.J., Azzarelli B at al. Acromegaly caused by a growth hormone-releasing hormone-secreting carcinoid tumor. // Neurosurgery 2002 50(6), 1356-9.
6. Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R at al. Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. // Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):5258-65.
7. Baldelli R, Battista C, Leonetti F at al. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;59(4):492-9.
8. Baldelli R, Durante C, D'Amico E at al. Serum leptin levels in acromegalic patients before and during somatostatin analogs therapy. // J Endocrinol Invest. 2003;26(12):1219-24.
9. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC at al. Regression of liver metastases of occult carcinoid tumor with slow release lanreotide therapy.// World J Gastroenterol. 2005, 7;11(13):2041-4.
10. Colao A, Marzullo P, Lombardi G at al. Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. // Eur J Endocrinol. 2002 146(3):303-9.
11. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. // Clin Endocrinol 2004, 61/2, 209-215.
12. Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptors in pituitary function, diagnosis and therapy. // Front Horm Res. 2004;32:235-52.
13. Gutt B, Bidlingmaier M, Kretschmar K at al. Four-year follow-up of acromegalic patients treated with the new long-acting formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel).// Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2005;113(3):139-44.
14. Ronchi CL, Orsi E, Giavoli C at al. Evaluation of insulin resistance in acromegalic patients before and after treatment with somatostatin analogues. // J Endocrinol Invest. 2003; 26(6):533-8.
15. Vance ML, Laws ER Role of medical therapy in the management of acromegaly. // Neurosurgery 2005, 56(5): 877-85.
16. Weckbecker G., Lewis I., Albert R at al. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. // Nature Reviews Drug Discovery 2003, 2, 12 999-1017.