

Аутожель в контроле биохимических маркеров активности акромегалии: представление клинического случая

Л.К. Дзеранова¹, Е.Н. Гиниятуллина², Е.А. Пигарова¹, Л.Я. Рожинская¹, Н.С. Далантаева¹

¹ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова
Минздравсоцразвития России
(директор – академик РАМН Г.Т. Сухих)

Резюме. Акромегалия – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызываемое избыточной продукцией гормона роста – соматотропина (СТГ) аденогипофизом. Акромегалия – это не только проблема внешнего облика пациента. Гиперсекреция СТГ приводит к ряду тяжелых проявлений, снижению качества и продолжительности жизни пациентов за счет развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. При этом своевременная диагностика и адекватное лечение данного заболевания позволяют сократить смертность в 2-5 раз, и медикаментозная терапия аналогами соматостатина играет заслуженно важную роль в лечении пациентов с акромегалией при невозможности проведения радикального оперативного лечения. Мы представляем первый российский опыт применения нового препарата – Соматулина® Аутожель® у пациентки с акромегалией с анализом его благоприятных эффектов на клинические и метаболические проявления заболевания. *Ключевые слова:* акромегалия, аналог соматостатина, ланреотид, Соматулин Аутожель.

Resume. Acromegaly is a severe neuroendocrine disease that develops when the pituitary gland produces excess growth hormone (GH). Acromegaly is not only a cosmetic problem. Hypersecretion of GH leads to variety complications, decreased quality of life, shortening the expected lifespan due to development of severe cardiovascular complications. Timely diagnosis and adequate treatment can reduce mortality by 2-5 times and medical therapy deservedly plays an important role in treatment of patients with acromegaly when radical surgical treatment cannot be performed. We present a first Russian experience of acromegaly patient treatment with new preparation – Somatulin Autogel, with analysis of its favorable effects on clinical and metabolic manifestations of the disease. *Key words:* acromegaly, somatostatin analog, lanreotide, Somatulin Autogel.

Акромегалия (от греч. «акрос» – конечность и «μεγας» – большой) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызываемое избыточной продукцией гормона роста – соматотропина (СТГ) аденогипофизом [2], которая приводит к изменению внешности: увеличению размеров конечностей и костей лицевого скелета, отеку мягких тканей, увеличению размеров внутренних органов; развитию нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, углеводного обмена, половой функции и др.

Наиболее часто акромегалией заболевают пациенты среднего возраста. В год регистрируется порядка 3-4 новых случаев заболевания на 1 млн населения. Распространенность акромегалии в популяции составляет 60 случаев на 1 млн [1, 15]. В Российской базе данных по пациентам с опухолями гипоталамо-гипофизарной области с января 2005 г. зарегистрировано более 2500 больных с акромегалией.

Особенностью заболевания является медленно прогрессирующее течение и довольно поздняя диагностика, поскольку пациенты сами, как правило, не замечают изменений в своей внешности. В среднем, от появления первых признаков заболевания до момента постановки диагноза акромегалии проходит около 6-10 лет [13].

Акромегалия – это не только проблема внешнего облика пациента. Гиперсекреция СТГ приводит к ряду тяжелых проявлений, снижению качества и продолжительности жизни пациентов, как правило, за счет развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, основные из которых представлены в таблице 1 [9]. При этом своевременная диагностика и адекватное лечение данного заболевания позволяют сократить смертность в 2-5 раз [6].

Основными целями лечения акромегалии являются снижение продукции СТГ и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) до уровня возрастной нормы,

Таблица 1

Осложнения акромегалии

Сильные головные боли
Компрессия перекреста зрительных нервов
Повышенная потливость
Артрит и синдром запястного канала
Увеличение размеров сердца
Сердечная недостаточность
Артериальная гипертензия
Сахарный диабет
Почечная недостаточность

уменьшение давления растущей опухоли гипофиза на окружающие ткани головного мозга, сохранение нормальных функций гипофиза, уменьшение проявлений симптомов акромегалии [14]. В настоящее время варианты лечения акромегалии включают:

- оперативное удаление опухоли;
- медикаментозную терапию;
- лучевую терапию.

Как правило, методом выбора является оперативное лечение, поскольку именно этот метод предоставляет возможность полного излечения. Но все же, результаты хирургического вмешательства значительно варьируют и определяются множеством факторов, в частности, размерами и взаимоотношением опухоли с соседними жизненно важными структурами [7].

Так, у пациентов с эндоселлярной соматотропиномой после аденомэктомии ремиссия заболевания наступает в 78–88% случаев, а при экстраселлярной и особенно гигантской аденоме гипофиза вероятность полной ремиссии заболевания после операции очень низка [13]. Хирургический метод также таит в себе опасность развития гипопитуитаризма.

Лучевая терапия может быть применена лишь у небольшого количества пациентов — при агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, если предыдущие методы лечения были безуспешны. При этом следует учитывать возможность развития отдаленных эффектов — постепенное развитие гипопитуитаризма, вторичные опухоли головного мозга, послелучевой некроз и нейропсихологические нарушения [22, 23].

При отсутствии абсолютных показаний к оперативному лечению методом выбора является медикаментозная терапия акромегалии длительно действующими аналогами соматостатина (октреотид, ланреотид), гормона гипоталамуса, снижающими продукцию СТГ. Кроме того, аналоги соматостатина эффективно снижают уровни ИФР-1 у 40–60% пациентов [16, 18, 19, 20, 21].

Шагом вперед в лечении акромегалии стала разработка длительно действующих форм аналогов соматостатина, одна из которых — препарат ланреотида — Lanreotide SR (Соматулин). Особенностью данного препарата является то, что активное вещество заключено в специальные микросферы, обеспечивающие более медленное и равномерное высвобождение препарата при внутримышечном введении.

Одним из важных требований к лекарственному препарату, помимо его эффективности и переносимости, является удобство его применения, что значительно повышает приверженность пациента к лече-

нию. В начале 2000 гг. была создана особая форма ланреотида — Lanreotide® Autogel® (Соматулин® Аутожель®) в виде готового перенасыщенного водного раствора в специальном шприце для глубоких подкожных инъекций в трех концентрациях, которая позволила сократить количество инъекций и упростить их проведение [10, 17, 25].

Мы представляем клинический случай лечения препаратом Соматулин® Аутожель® пациентки с акромегалией.

Пациентка Ш., 37 лет, считает себя больной в течение 9 лет, когда впервые отметила задержку менструаций, отечность кистей, носа, губ, изменение внешности. Диагноз акромегалии выставлен через 3 года от появления клинических симптомов на основании повышения уровня СТГ до 25,4 нг/мл (норма до 10) и ИФР-1 до 590 нг/мл (возрастная норма до 307), в качестве референсных значений использовались данные локальной лаборатории ФГУ ЭНЦ. При проведении МРТ головного мозга была выявлена микроаденома гипофиза.

В течение 6 лет получала лечение длительным аналогом соматостатина, Сандостатином ЛАР, в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней. На фоне лечения наблюдалась нормализация уровней СТГ и ИФР-1 (СТГ — 2,39 нг/мл, ИФР-1 — 214 нг/мл), а также отсутствие динамики размеров микроаденомы гипофиза по данным МРТ-исследования головного мозга.

Через 28 дней от последней инъекции Сандостатина ЛАР пациентке в связи с ее желанием получать подкожные инъекции был назначен Соматулин® Аутожель® в дозе 120 мг 1 раз в 42 дня. В течение 36 недель больной проводились инъекции препарата через каждые 6 недель. На протяжении всего времени наблюдения самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным. Субъективно она отмечала значимое уменьшение отечности носа и губ, пальцев кистей рук, улучшение общего самочувствия.

Объективными показателями эффективности терапии были уменьшение размера окружности IV пальца с 17,5 до 17,0 мм, а также изменения в виде более выраженного подавления СТГ на фоне орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) (таб. 2) и благоприятные изменения липидного спектра крови (таб. 3).

По данным специфического валидизированного опросника качества жизни больных акромегалией (AscoQoI), заполненного пациенткой до начала лечения и на фоне 9-месячного лечения препаратом Соматулин® Аутожель®, наблюдалось повышение суммарно набранных баллов с 82 до 87 соответственно.

Таблица 2

Биохимические маркеры активности акромегалии на фоне медикаментозной терапии: ИФР-1 и СТГ на фоне ОГТТ с 75 г глюкозы

Параметр	Результат на фоне Сандостатина ЛАР	Результат на фоне Соматулина® Аутожель®	Единицы измерения	Норма
ИФР-1	171	169	нг/мл	63–330
СТГ 0'	0,535	0,410	нг/мл	0,01–3,607
СТГ 30'	0,465	0,265	нг/мл	<1
СТГ 60'	0,257	0,087	нг/мл	<1
СТГ 90'	0,342	0,231	нг/мл	<1
СТГ 120'	0,406	0,342	нг/мл	<1

Таблица 3

Результаты биохимического анализа крови пациентки Ш. до и после 9-месячного лечения Соматулином® Аутожель®				
Параметр	Результат на фоне Сандостатина ЛАР	Результат на фоне Соматулина® Аутожель®	Единицы измерения	Норма
Общий билирубин	4,5	4,0	мкмоль/л	3,4-20,5
Общий холестерин	5,31	4,63	ммоль/л	3,63-6,27
ЛПНП	4,53	3,45	ммоль/л	1,94-4,45
ЛПВП	0,76	1,02	ммоль/л	0,88-2,12
ГГТ	15	18	Ед/мл	< 32
АСТ	34	28	Ед/л	< 31
АЛТ	25	24	Ед/л	< 31
Глюкоза	3,5	4,4	ммоль/л	4,1-5,9

Инъекции Соматулина® Аутожель® больной переносились лучше: отсутствовали местные реакции и системные побочные эффекты. Мониторировавшиеся показатели безопасности биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, ГГТ, общий билирубин, глюкоза) и состояние желчного пузыря, желчных протоков и печени на фоне терапии Соматулином® Аутожель® были без значимых изменений.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует эффективность препарата Соматулин® Аутожель® в контроле клинических проявлений и биохимических маркеров активности акромегалии при отличной местной и общей переносимости инъекций препарата.

Эффекты лечения Соматулином® Аутожель® изучались как в краткосрочных (до 1 года) [4, 7, 11, 12], так и длительных (до 3 лет) исследованиях в сравнении с Соматулином пролонгированного действия и Сандостатином ЛАР, в которых он показал равнозначную эффективность с препаратами сравнения [4, 24, 26], что в целом также наблюдалось на примере представляемой нами пациентки.

Нормализация уровней СТГ менее 2,5 нг/мл и ИФР-1 при лечении Соматулином пролонгированного действия (микросферы) наблюдалась у 48-49% и 47-59% пациентов, а при лечении Соматулином® Аутожель® у 56-70% и 45-62% пациентов соответственно, что показало превосходство препарата в виде геля для подкожного введения пролонгированного действия над препаратом в виде микросфер [10].

Назначение Соматулина® Аутожель® 120 мг с интервалом 6 недель основывалось на данных исследования Ronchi C.L. и соавт., показавшего эффективность применения этой дозировки препарата у пациентов с увеличенным интервалом от 6 до 8 недель [24].

У нашей пациентки мы не наблюдали каких-либо изменений размеров микроаденомы гипофиза при проведении МРТ-исследования через 24 месяца от начала лечения, но способность препаратов ланреотида вызывать эффект сжатия опухоли гипофиза заслуживает особого внимания [4, 7]. В исследовании Alexoroulou O. и соавт. у 22 отслеженных пациентов с акромегалией объем аденомы гипофиза на фоне лечения уменьшился по сравнению с исходным на 44% [3].

В литературе описан случай полного исчезновения макроаденомы гипофиза у 61-летней пациентки с акромегалией на фоне лечения Соматулином® Аутожель® 120 мг каждые 4 недели [5]. Целевые значения СТГ

и ИФР-1 были достигнуты через 3 месяца терапии, после чего промежутки между инъекциями были увеличены до 8 недель. Объем аденомы гипофиза через 6 месяцев снизился на 90%, через 12 месяцев опухоль не визуализировалась. Примечательно, что после отмены Соматулина® Аутожель® у пациентки еще в течение 24 месяцев наблюдения сохранялась биохимическая ремиссия акромегалии и не было признаков роста опухоли гипофиза.

Положительным свойством, которое отметила наша пациентка, было практически безболезненное введение препарата, что связано с малым объемом инъекции (до 0,4 мл) и подкожным введением. Для введения Соматулина® Аутожель® не требуется предварительной подготовки препарата — это готовая форма. Препарат может вводиться самим пациентом или его родственниками без необходимости посещения медицинских учреждений. Специально проведенное исследование показало, что при введении Соматулина® Аутожель® самостоятельно пациентами и/или их родственниками не отмечается снижения эффективности лечения [8].

По данным большинства исследований, местные реакции встречаются редко (до 7-11%) и включают кратковременные болезненные ощущения, зуд или покраснение в месте инъекции. По сравнению с внутримышечной формой препарата, местные побочные явления встречаются намного реже — 20% против 80% [22, 24].

При оценке профиля безопасности аналогов соматостатина проводится оценка уровня выраженности групповых системных побочных эффектов: функциональные расстройства ЖКТ и состояние кардио-васкулярной системы. Известно, что ланреотид в форме геля для подкожного введения пролонгированного действия продемонстрировал меньшую способность потенцировать диарею (29%), боли в животе (17%) и тошноту (19%), чем ланреотид в форме микросфер (29, 17 и 9% соответственно). Показано, что выраженность и частота побочных эффектов значимо снижаются по мере увеличения длительности лечения ланреотидом [18]. В нашем клиническом примере пациентка отмечала исчезновение системных побочных эффектов, в сравнении с предыдущей терапией, что сохранялось на протяжении всех 9 месяцев лечения.

Камнеобразование в желчевыводящих путях также является групповым побочным эффектом аналогов соматостатина и на фоне терапии Соматулином® Аутожель® может встречаться у 22-39% [10]. Но у описываемой нами пациентки с практически 7-летним

стажем лечения препаратами данной группы признаков патологии желчевыводящих путей выявлено не было.

Дополнительное положительное влияние терапии препаратом на липидный спектр может быть проявлением снижения общего сердечно-сосудистого риска на фоне контроля активности акромегалии, но истин-

ность этого предположения может быть подтверждена только в исследованиях с большим количеством пациентов.

Таким образом, Соматулин® Аутожел® является эффективным препаратом для контроля активности клинических и биохимических симптомов акромегалии, обладающим хорошей переносимостью.

Л и т е р а т у р а

1. Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Под редакцией Дедова И. И., Мельниченко Г. А. Москва, 2009, 118.
2. Acromegaly – pathology, diagnosis and treatment // Taylor and Francis group, LLC. USA, 2005: 151.
3. Alexopoulou O., Abranis P., Verhelst J. Efficacy and tolerability of deep subcutaneous injections of lanreotide Autogel in acromegalic patients previously treated with octreotide Lar. // ENDO 2003. The Endocrine Society's 85th Annual Meeting June 19–22, Philadelphia.
4. Attanasio R., Lanzi R., Losa M. Effects of lanreotide Autogel on growth hormone, insulin-like growth factor 1, and tumor size in Acromegaly: a 1-year prospective multicenter study // Endocrine practice, 2008; 14(7): 846–855.
5. Auriemma R.S., Galdiero M., Grasso L.F., Vitale P., Cozzolino A., Lombardi G., Colao A., Pivonello R. Complete disappearance of a GH-secreting pituitary macroadenoma in a patient with acromegaly: effect of treatment with lanreotide Autogel and consequence of treatment withdrawal // Eur J Endocrinol. 2010; 162(5): 993–9.
6. Bates A., Van't Hoff W., Jones J. Does treatment of acromegaly affect life expectancy // Metabolism, 1995; 44: 1–5.
7. Beckers A. Does Preoperative Somatostatin Analog Treatment Improve Surgical Cure Rates in Acromegaly? A New Look at an Old Question // J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93(8): 2975–2977.
8. Bevan J.S., Newell-Price J., Wass J.A., Atkin S.L., Bouloux P.M., Chapman J., Davis J.R., Howlett T.A., Randevara H.S., Stewart P.M., Viswanath A. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective // Clin Endocrinol (Oxf), 2008; 68(3): 343–9.
9. Brada M., Ashley S., Ford D. et al. Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma // Clinical Endocrinology, 2002; 57: 713–717.
10. Caron P. Lanreotide Autogel in acromegaly and neuroendocrine tumors // Therapy 2007; 4 (1): 9–29.
11. Chanson P., Borson-Chazot F., Kuhn J. et al. Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly // Clinical Endocrinology 2008; 69: 299–305.
12. Croxtall J., Scott L. Lanreotide Autogel®. A Review of its Use in the Management of Acromegaly // Drugs, 2008; 68(5): 1–13.
13. Fahlbusch R., Buchfelder M., Kreutzer J. et al. Surgical management of acromegaly // Handbook of acromegaly/ed. J. Wass. Published by Bioscientifica, Brostol, UK, 2001: 41–47.
14. Giustina A., Chanson P., Bronstein M., Klibanski A. et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010; 95(7): 3141–3138.
15. Holdaway I., Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly // Pituitary 1999; 2(1): 29–41.
16. Lucas T., Astorga R. Efficacy of lanreotide Autogel® administered every 4–8 weeks in patients with acromegaly previously responsive to lanreotide microparticles 30 mg: a phase III trial // Clinical Endocrinology, 2006; 65: 320–326.
17. Marianne Andersen. The role of lanreotide Autogel® in the treatment of acromegaly // Expert Rev. Endocrinol. Metab. 2007; 2(4): 433–441.
18. Melmed S., Casanueva F.F., Cavagnini F., et al. Guidelines for management // J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87(9): 4054–8.
19. Muller A.F., van der Lely A.J. Pharmacological therapy for acromegaly: a critical review // Drugs, 2004; 64 (16): 1817–38.
20. Newman C.B., Melmed S., George A., et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly // J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83: 3034–40.
21. Pascale A. et al. Optimization and cost management of lanreotide-Autogel therapy in acromegaly // European Journal of Endocrinology, 2007; 157: 571–577.
22. Powell J.S., Wardlaw S.L., Post K.D., et al. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor-1 to define cure // J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85: 2068–71.
23. Roberts B. New formulation helps nurses treat acromegaly // Practice Nursing 2002; 13(4): 179–181.
24. Ronchi C.L., Boschetti M., Degli Uberti E.C. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel® 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study // Clin Endocrinol (Oxf), 2007; 67 (4): 512–9.
25. Somatuline Depot (lanreotide) injection US prescribing information. Paris: Tercia, 2007.
26. Tolis G., Angelopoulos N.G., Katounda E., et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs // Neuroendocrinology, 2006; 83 (3-4): 249–57.

Л.К. Дзеранова	д.м.н., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: metabol@endocrincentr.ru
Е.Н. Гиниятуллина	к.м.н., н.с. терапевтического отделения ФГУ «Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России E-mail: katarina.gin@gmail.com
Е.А. Пигарова	к.м.н., с.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: kpigarova@gmail.com
Л.Я. Рожинская	д.м.н., зав. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: rozh@endocrincentr.ru
Н.С. Далантаева	аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: dalantaewa_ns@mail.ru