

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.357:577.175.322].03:616.43

И. И. Дедов¹, О. Б. Безлепкина¹, Е. Б. Коледова¹, Е. В. Нагаева¹, В. С. Оганов²,
Л. В. Мурашко², А. В. Бакулин²**ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО
ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С СОМАТОТРОПНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**Эндокринологический научный центр РАМН¹, Институт медико-социальных проблем РАМН², Москва

Приведены результаты лечения 45 взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью. Цель исследования состояла в сравнении эффективности лечения пациентов различными дозами человеческого рекомбинантного гормона роста "Хуматроп" и оценке его безопасности. Лечение продолжалось 6 мес. В течение первых 3 мес пациенты 1-й группы (n = 24) получали "Хуматроп" в дозе 3 мкг/кг/сут, 2-й группы (n = 21) — 6 мкг/кг/сут. В дальнейшем дозу препарата удваивали в обеих группах. Критериями эффективности лечения являлись изменение структуры тела (LBM, FM), динамика ИФР-1 и ИФРСБ-3. В обеих группах произошло увеличение "тощей массы тела" (1-я группа — $p < 0,001$; 2-я — $p = 0,018$) и снижение "жировой массы тела" ($p = 0,005$ и $p < 0,001$ соответственно) к концу лечения. Уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3 увеличивались в обеих группах уже к концу 3-го месяца лечения ($p < 0,001$). Межгрупповых различий во время всего периода лечения по всем показателям эффективности не получено. Побочные эффекты несколько чаще отмечали у пациентов 2-й группы.

Полученные данные позволяют рекомендовать дозу препарата "Хуматроп" 3 мкг/кг/сут для лечения в первые 3 мес лечения, поскольку она так же эффективна, как и большая доза (6 мкг/кг/сут). В дальнейшем необходимо индивидуальное изменение дозы препарата в зависимости от уровней ИФР-1, наличия побочных эффектов.

Ключевые слова: гормон роста, соматотропная недостаточность, лечение, карлики, взрослые, денситометрия.

The paper presents the results of treatment in 45 adult patients with somatotrophic insufficiency. The study was undertaken to compare the efficiency of treatment of the patients with different doses of the human growth hormone Humatrop and to evaluate its safety. The treatment lasted 6 months. Within the first 3 months, Group 1 patients (n = 24) received Humatrop in a dose of 3.0 µg/kg/day, Group 2 patients (n = 24) had its dose of 6.0 µg/kg/day. Later on the dose was doubled in both groups. The criteria for therapeutic efficiency were changes in the body's structure (LBM, FM), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and IGF-binding protein-3. In both groups, there was an increase in lean body mass ($p < 0.001$ in Group 1 and $p < 0.018$ in Group 2) and a decrease in fatty body mass ($p = 0.005$ and $p < 0.001$, respectively) by the end of treatment. The levels of IGF-1 and IGF-binding protein-3 were higher just by the end of the third month of treatment ($p < 0.001$). There were group differences in all the indices of therapeutic efficiency throughout the treatment period. Side effects were slightly more frequently observed in Group 2 patients.

The findings allow Humatrop to be recommended in a dose 3 µg/kg/day within the first 3 months of treatment since the dose is as effective as the larger dose (6 µg/kg/day). Further, the dose of the agent should be changed on an individual basis depending on the levels of IGF-1 and the presence of adverse reactions.

Key words: growth hormone, somatotrophic insufficiency, treatment, dwarfs, adults, densitometry.

Заместительная терапия рекомбинантным человеческим гормоном роста (чГР) у детей с соматотропной недостаточностью является в настоящее время хорошо изученной проблемой. Детально разработаны показания к лечению, дозировки, техника введения. Работы, посвященные применению чГР у взрослых пациентов, в отечественной литературе единичны. Многочисленными зарубежными исследователями [1, 2, 4–6] показана эффективность применения чГР у взрослых пациентов как с врожденной, так и с приобретенными формами соматотропной недостаточности. Однако вопросы применяемых дозировок гормона роста (особенно в первые месяцы лечения), обоснованность многолетнего лечения и его безопасность остаются предметом обсуждения. Известно, что соматотропная недостаточность во взрослом состоянии сопровождается нарушением структурного состава тела ("body composition"), избытком жировой и недостатком мышечной массы тела, выраженными нарушениями липидного обмена, повышенным риском развития атеросклероза, ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Введение рекомбинантного чГР уменьшает выраженность большинства метаболических нарушений, приводя в конечном итоге к улучшению качества жизни [1, 2, 5, 6]. В апреле 1997 г. на рабочем

совещании Международного общества исследований гормона роста в Австралии был принят консенсус по диагностике и лечению соматотропной недостаточности у взрослых [3]. Рекомендуемые дозы чГР в качестве заместительной терапии составляют 6,25–12,5 мкг/кг/сут, эти рекомендации доказаны многочисленными исследованиями, показана их эффективность и хорошая чувствительность у большинства пациентов.

Целью данной работы явилось сравнение эффективности и безопасности различных доз чГР "Хуматроп" для лечения взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 45 взрослых пациентов — 23 мужчины и 22 женщины с дефицитом гормона роста. У большинства — 37 (82,2%) — пациентов диагностирована врожденная соматотропная недостаточность, 8 (17,8%) пациентов имели приобретенный дефицит гормона роста, развившийся после удаления краниофарингиомы (4 пациента оперированы в детском возрасте, 4 — во взрослом). Все пациенты, принявшие участие в исследовании, имели закрытые зоны роста и нико-

гда ранее не лечились рекомбинантными препаратами гормона роста.

Соматотропная недостаточность у всех пациентов была подтверждена результатами инсулинолентного теста (0,1 ЕД/кг, внутривенно). В исследование были включены пациенты, имевшие максимальный стимулированный уровень гормона роста менее 3 нг/мл. У всех пациентов определяли уровни ТТГ, свТ₄, кортизола, половых стероидов (эстрадиола у женщин, тестостерона у мужчин). При наличии дефицита других гипофизарных гормонов назначали заместительную терапию соответствующими препаратами. Все пациенты на момент начала лечения чГР "Хуматроп" были компенсированы по вторичному гипотиреозу, вторичному гипогонадизму и вторичному гипокортицизму в течение не менее 3 мес до включения в исследование. Все пациенты были информированы о возможных нежелательных эффектах и подписали информированное согласие.

Дозы и введение. Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 24$) в первые 3 мес лечения получали чГР "Хуматроп" в дозе 3 мкг/кг/сут, пациенты 2-й группы ($n = 21$) — 6 мкг/кг/сут. Средняя суточная доза в ЕД на момент начала лечения составила в 1-й группе $0,55 \pm 0,001$, во 2-й — $1,22 \pm 0,003$. В течение последующих 3 мес лечения дозу препарата в каждой группе удваивали. Препарат "Хуматроп" вводили 1 раз в день в виде подкожных инъекций, в вечернее время (20–21 ч) с помощью ручки-инъектора "Хуматропен-II" в течение 6 мес.

Методы исследования. У всех пациентов исследовали антропометрические показатели (рост, масса тела, ИМТ). Определение уровней инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и ИФР-связывающего белка 3 (ИФРСБ-3) проводили RIA-методом. Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (денситометр фирмы "Hologic", США, с использованием программы "Total body") проводили в Институте медико-социальных проблем РАМН (проф. В. С. Оганов). Исследование было одобрено Этическим комитетом Минздрава РФ и проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской Декларации.

Статистический анализ. Проверку сопоставимости групп на момент начала лечения (по исходным характеристикам) выполняли с использованием t -критерия Стьюдента и критерия χ^2 . В сравнительный анализ эффективности были включены все пациенты; отсутствующие данные досрочно выбывших пациентов были представлены их доступным последним наблюдением в период активной терапии. Различия между группами в отношении показателей эффективности проверяли с помощью дисперсионной модели, включающей в себя такие факторы, как группа лечения, пол, возраст.

Данные приведены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — среднеквадратическое отклонение. Сравнение безопасности проводили по частоте нежелательных явлений с использованием критерия χ^2 . Критический уровень значимо-

сти при проверке статистических гипотез был принят 0,05.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования лечение получали 45 пациентов с соматотропной недостаточностью в течение 6 мес. Полностью закончили лечение 42 человека, 3 пациента прекратили лечение через 3 мес после его начала в связи с невозможностью приехать на контрольное обследование.

Случайным образом пациенты были разделены на 2 группы — в 1-ю вошли 24 пациента в возрасте от 19,3 до 64,5 года (средний возраст $39,3 \pm 3,3$ года), во 2-ю — 21 пациент в возрасте от 18,7 до 64,6 года (средний возраст $37,8 \pm 3,4$ года). Соотношение мужчины/женщины в обеих группах существенно не различалось (1-я группа — 10/14, 2-я — 13/8).

Кроме отсутствия различий по возрасту и полу, обе группы были сопоставимы по своей демографической характеристике, семейному статусу. Замужем (женаты) были 44,5% пациентов (50% в 1-й и 38,1% во 2-й группе), разведены — 8,8%, одиноки — 46,7% ($p = 0,371$). Не выявлено межгрупповых различий и по уровню образования пациентов ($p = 0,257$).

У подавляющего большинства пациентов (у 37, или у 82%) диагностирована идиопатическая недостаточность гормона роста, 8 (18%) человек наблюдались в различные сроки после оперативного вмешательства по поводу краниофарингиомы. Изолированный дефицит гормона роста в общей группе встречался в 17,8% случаев ($n = 8$), одинаково часто среди пациентов обеих групп (у 17,7% в 1-й группе и у 19% во 2-й).

В табл. 1 приведены уровни ИФР-1, ИФРСБ-3 и показатели "body composition" на момент начала лечения.

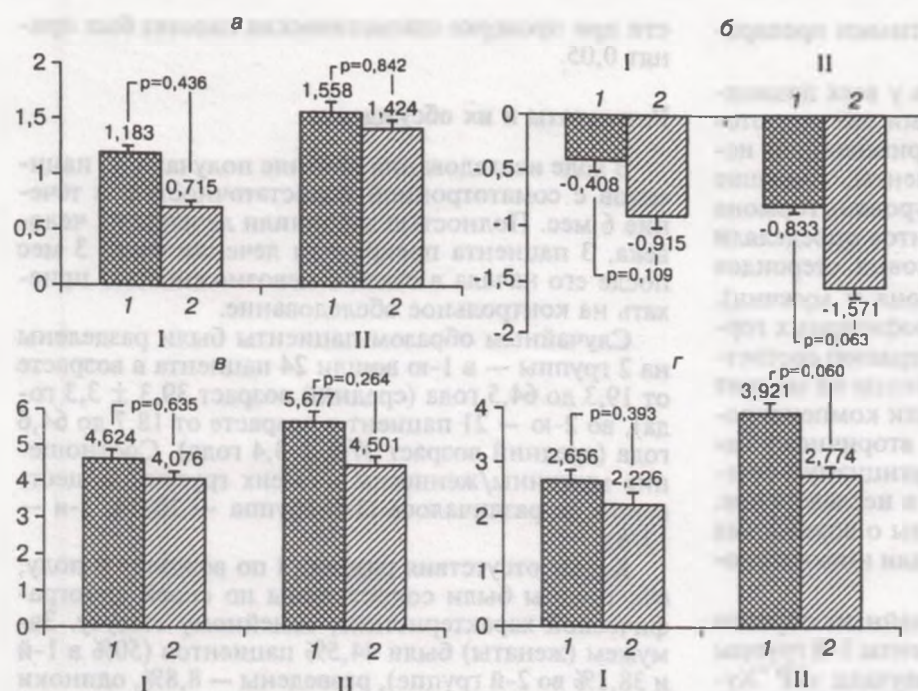
Одним из показателей эффективности применения чГР "Хуматроп" было изменение "тощей массы тела" ("lean body mass" — LBM) до и на фоне лечения. Полученные данные убедительно свидетельствуют о статистически значимом увеличении этого показателя на фоне применения чГР "Хуматроп". С целью стандартизации данных был рассчитан абсолютный прирост LBM от исходной величины: в 1-й группе к концу 3 мес лечения этот показатель со-

Таблица 1

Базальные уровни ИФР-1, ИФРСБ-3, показатели "тощей" и "жировой массы тела" у пациентов с соматотропной недостаточностью

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
"Тощая масса тела" (LBM), кг	$31,3 \pm 2,790$	$36,0 \pm 3,155$	0,265
"Жировая масса тела" (FM), кг	$28,7 \pm 2,149$	$29,1 \pm 2,837$	0,911
ИФР-1, нг/мл	$14,3 \pm 2,155$	$29,5 \pm 6,945$	0,033
ИФР-1 SDS	$-9,8 \pm 0,786$	$-8,2 \pm 0,634$	0,137
ИФРСБ-3, нг/мл	$0,717 \pm 0,071$	$0,994 \pm 0,167$	0,116
ИФРСБ-3 SDS	$-6,1 \pm 0,338$	$-5,5 \pm 0,588$	0,347

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p — уровень значимости различий между группами.



Динамика LBM (в кг; а), FM (в кг; б), SDS ИФР-I (в), SDS ИФРСБ-3 (г) на фоне лечения рекомбинантным препаратом гормона роста "Хуматроп".

По осям абсцисс: I — 1-я группа; 2 — 2-я группа; I — 0-3 мес лечения; II — 0-6 мес лечения.

ставил $+1,183 \pm 0,210$ кг ($p < 0,001$), к концу всего периода лечения $+1,558 \pm 0,397$ кг ($p = 0,001$), во 2-й группе $+0,715 \pm 0,603$ ($p = 0,250$) и $+1,424 \pm 0,555$ кг ($p = 0,018$) соответственно (см. рисунок, а). Таким образом, значимое нарастание "тощей массы тела" отмечалось в обеих группах к концу 6 мес лечения, а в 1-й группе это повышение произошло уже через 3 мес лечения. Различий в изменении LBM между двумя группами пациентов в течение всего периода лечения не выявлено.

Анализ динамики "жировой массы тела" ("Fat mass" — FM) свидетельствует о снижении этого показателя в обеих группах к концу 6 мес лечения, а у пациентов, получающих большую дозу, FM уменьшилась уже через 3 мес лечения. Все пациенты на фоне лечения похудели, абсолютное измене-

ние FM по сравнению с исходной величиной составило в 1-й группе к концу 3 мес лечения $-0,408 \pm 0,224$ кг ($p = 0,081$), к концу лечения $-0,833 \pm 0,269$ кг ($p = 0,005$), во 2-й группе $-0,915 \pm 0,207$ ($p < 0,001$) и $-1,571 \pm 0,277$ кг ($p < 0,001$) соответственно. Различий в изменении FM в зависимости от величины получаемой дозы получено не было (см. рисунок, б).

Косвенными показателями эффективности лечения были изменения уровней ИФР-I и связывающего его белка (ИФРСБ-3) в сыворотке крови на фоне лечения чГР "Хуматроп". В табл. 2 представлены уровни ИФР-I в динамике. Отмечено повышение уровней ИФР-I уже через 3 мес ($p < 0,001$) от начала лечения в обеих группах, к концу лечения средний уровень ИФР-I во 2-й группе достиг $100,205 \pm 17,811$ нг/мл, в 1-й — $68,287 \pm 9,035$ нг/мл, что значительно превышало исходные показатели ($p < 0,001$).

Наиболее ярко изменения уровней ИФР-I видны при сравнении SDS ИФР-I (см. рисунок, в). Аналогичные изменения получены и при сравнении динамики SDS ИФРСБ-3 на фоне лечения чГР (см. рисунок, г).

Безопасность применения чГР "Хуматроп" оценивали по частоте и тяжести возникновения побочных эффектов. Всего нежелательные побочные эффекты за 6 мес лечения имели место у 27 (60%) человек, у 14 из них имели место 2 побочных эффекта и более. В обеих группах нежелательные эффекты встречались с одинаковой частотой: 58,3% в 1-й и 61,2% во 2-й ($p > 0,5$) (табл. 3).

Наиболее часто (у 23 или 51,1% пациентов) среди нежелательных эффектов встречались артралгии. Артралгии проявлялись болями в мышцах и(или) суставах, преимущественно межфаланговых суставах пальцев рук, реже коленных и локтевых суставах. Болевой синдром встречался одинаково

Таблица 2
Уровни ИФР-I у пациентов с дефицитом гормона роста до и на фоне лечения чГР "Хуматроп"

Уровень ИФР-I, нг/мл	1-я группа	2-я группа	p
Исходный уровень	$14,355 \pm 2,155$	$29,487 \pm 6,945$	0,033
Через 3 мес лечения	$56,493 \pm 7,72$	$89,267 \pm 14,925$	0,047
Изменения с 0-го по 3-й месяц	$42,138 \pm 6,489$	$58,469 \pm 12,033$	0,218
Через 6 мес лечения	$68,287 \pm 9,035$	$100,205 \pm 17,811$	0,104
Изменения с 0-го по 6-й месяц	$53,733 \pm 8,694$	$70,718 \pm 13,868$	0,292
	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	
	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	

Примечание. p_1 — уровень значимости различий внутри группы между 0-м и 3-м месяцем лечения; p_2 — уровень значимости различий внутри группы между 0-м и 6-м месяцем лечения.

Таблица 3
Встречаемость побочных эффектов у пациентов, получавших чГР "Хуматроп"

Побочные эффекты	1-я группа		2-я группа		Все пациенты		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Отеки	9	7,5	10	47,6	19	42,2	0,555
Болевой синдром:							
артралгии	7	15,6	8	17,8	15	33,3	0,767
миалгии	4	8,9	4	8,9	8	17,8	
Парестезии	—	—	3	14,3	3	6,7	0,094
Боли в позвоночнике	1	4,2	2	9,5	3	6,7	0,592
Гипертензия	—	—	1	4,8	1	2,2	0,467
Эпидидимит	—	—	1	4,8	1	2,2	0,467

часто у пациентов обеих групп ($p = 0,767$). Артралгии (15,6% в 1-й группе и 17,8% во 2-й) несколько преобладали над миалгиями (по 8,9% в обеих группах). Болевой синдром появлялся через 2—3 нед от начала лечения, не требовал дополнительных вмешательств и самостоятельно проходил в течение 1-го месяца лечения.

Вторым по значимости среди нежелательных явлений было появление отеков (у 19 или 42,2% человек). Отеки встречались одинаково часто среди пациентов обеих групп (37,5% в 1-й группе и 47,6% во 2-й; $p = 0,555$). Локализовались отеки преимущественно в области кистей, стоп, реже — голеней. Появились отеки достаточно рано, в первые 2—3 нед лечения, у большинства пациентов проходили самостоятельно через 10—14 дней. У 8 больных (3 из 1-й и 5 из 2-й группы) отеки были выражены достаточно сильно и потребовали временного (3—4 нед) снижения дозы препарата на 30% от исходной.

Остальные нежелательные явления встречались достаточно редко. В 1 случае зафиксировано повышение АД у 56-летнего пациента, потребовавшее назначения гипотензивных средств, у 3 пациентов в первые дни лечения отмечалась парестезия в месте инъекций (прошедшая самостоятельно через 7—10 дней). У 3 пациентов к концу 1-го месяца лечения отмечались боли в позвоночнике, прошедшие самостоятельно. У 1 пациента во время лечения возник острый эпидидимит, потребовавший назначения противовоспалительной терапии.

Анализ частоты встречаемости побочных эффектов на фоне лечения чГР "Хуматроп" не выявил существенной дозозависимой разницы. Побочные эффекты возникали, как правило, в первые 2—4 нед от начала лечения и не требовали дополнительных вмешательств; у 8 пациентов с отеками потребовалось временное снижение дозы препарата на 30%.

Таким образом, проведенное исследование показало значимое увеличение "тощей массы тела" и значимое снижение "жировой массы тела" на фоне 6-месячного лечения в обеих группах, что свидетельствует об эффективности применяемого препарата. Изменения структуры тела на фоне лечения сопровождались достоверным повышением уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 в течение всего периода лечения.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности генно-инженерного препарата гормона роста "Хуматроп" в обеих применяемых дозировках. Не было выявлено межгрупповых различий ни по одному из показателей эффективности в зависимости от применяемой дозы. Учитывая отсутствие значимых различий в эффективности различных дозировок препарата и несколько большую частоту побочных эффектов при применении большой дозировки, можно рекомендовать начинать лечение (первые 2—3 мес) с относительно меньших доз (3 мкг/кг/сут). В дальнейшем необходим индивидуальный подбор (увеличение) применяемой дозы чГР "Хуматроп" в зависимости от уровней ИФР-1 и наличия побочных эффектов.

Выводы

1. Рекомбинантный гормон роста "Хуматроп" является безопасным и эффективным средством для заместительной терапии у взрослых пациентов с дефицитом гормона роста.
2. На фоне лечения чГР взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью и закрытыми зонами роста отмечается снижение "жировой" и повышение "тощей массы тела".
3. Дозы чГР 3 и 6 мкг/кг/сут одинаковы по эффективности, побочные эффекты встречаются реже при назначении меньшей дозы, что является основанием рекомендовать дозу 3 мкг/кг/сут для начала лечения взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Attanasio A. F., Lamberts S. W. J., Matranga A. M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 82—88.
2. Carroll P. V., Christ E. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 382—395.
3. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency // Ibid. — P. 379—381.
4. Cuneo R. C., Judd S., Wallace J. D. et al. // Ibid. — P. 107—116.
5. Drake W. M., Coyte D., Camacho-Hubner C. et al. // Ibid. — P. 3913—3919.
6. Johannsson G., Rosen T., Bengtsson B.-A. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47. — P. 571—581.
7. Kehely A., Bates P. C., Frever P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 1974—1979.

Поступила 02.04.03