

Э. П. Касаткина, В. Н. Соколовская, Н. М. Мурсанкова, Г. В. Ибрагимов

ГЕНОТРОПИН В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТАКафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина)
Центрального института усовершенствования врачей МЗ РФ, Москва

Генотропин — препарат рекомбинантного соматотропина, синтезированный фирмой «Каби Фармация» (Швеция) с помощью технологии рекомбинантных ДНК, представляет собой аутентичный человеческий гормон роста (ГР) и с успехом используется во многих странах мира для лечения детей с дефицитом гормона роста.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и безопасности использования новой формы «Генотропин 16 МЕ/мл» в специальном патрончике «Геномикс» в сочетании со специальным инъекционным устройством «Кабипен» у детей с дефицитом СТГ в открытом прямом исследовании.

При отборе пациентов для лечения генотропином исходили из следующих критериев:

рост ниже 3 центилей или отставание в росте более чем на 2 стандартных отклонения от средней величины для данного пола и возраста;

темпы роста менее 5 см в год в течение последнего года, предшествовавшего исследованию;

костный возраст (по Грелиху и Пауэлу) менее 11 лет для мальчиков и менее 10 лет для девочек;

отсутствие признаков пубертатного развития;

дефицит ГР, подтвержденный двумя стандартными стимуляционными тестами (инсулиновая гипогликемия, клофелин, L-ДОПА);

эутиреоз на фоне лечения тиреоидными препара-

тами или без них в течение последних 3 мес, предшествовавших исследованию.

Критерии исключения из исследования:

тяжелые хронические заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта;

аномальный кариотип;

аномальный стандартный глюкозотолерантный тест.

Характеристика больных и методы исследования

В соответствии с перечисленными критериями в исследование были включены 10 пациентов с церебрально-гипофизарным нанизмом. Из них 9 имели сочетанный дефицит тропных гормонов гипофиза (СТГ, ТТГ, ГТГ), 1 пациент (№ 2) — изолированный дефицит СТГ. Характеристика больных к началу лечения представлена в табл. 1. У 9 больных отмечался идиопатический гипопитуитаризм, у 1 пациента (№ 9) — синдром «пустого» турецкого седла, диагностированный при компьютерной томографии головного мозга.

У 6 больных ранее проводили лечение человеческим гипофизарным ГР «Соматотропин» (Каунас) в средней дозе 0,5 ЕД на 1 кг массы тела в неделю. Препарат вводили внутримышечно 2—3 раза в неделю. Темпы роста на фоне лечения соматотропином составляли в среднем 1 см в месяц в течение первых 3—4 мес лечения. В дальнейшем эффективность его резко снижалась вплоть до полного отсутствия ростового эффекта, в связи с чем лечение было прекращено как минимум за 6 мес до назначения генотропина. До начала лечения генотропином у всех больных проводились физикальное исследование с измерением показателей физического развития (рост и масса), общеклинические исследования крови и мочи,

Таблица 1

Характеристика больных к началу лечения генотропином

№ больного	Пол	Возраст, годы	Рост, см	Масса, кг	Коэффициент стандартного отклонения по росту (SDS)	Костный возраст (Гр—П), годы	Костный возраст Паспортный возраст	Темпы роста, см в год	Уровень СТГ в 2 провокационных пробах, нг/мл	Сопутствующее лечение
1*	Ж.	13,4	124,0	22,3	—4,1	8,8	0,7	3,0	0,4 1,3	L-тироксин, 50 мкг/сут
2*	Ж.	9,75	112,0	16,9	—3,7	7,8	0,8	4,0	0,8 0,4	—
3	М.	6,4	107,0	16,5	—2,6	3	0,47	4,0	0,9 1,6	L-тироксин, 50 мкг/сут
4*	М.	15,8	152,0	45,0	—2,0	11	0,7	3,0	1,8 1,1	L-тироксин, 175 мкг/сут, тест-аналит 1 мл ежемесячно
5*	М.	7,5	112,5	21,1	—2,3	3,6	0,45	3,0	9,1 8,7	L-тироксин, 50 мкг/сут
6*	М.	13,25	119,0	26,1	—4,5	11	0,8	5,0	1,0 2,1	То же
7*	М.	9,75	107,0	16,5	—5,2	3	0,3	2,0	2,8 3,5	L-тироксин, 100 мкг/сут
8	Ж.	9,8	110,5	19,0	—4,0	7,8	0,8	2,0	5,8 3,7	L-тироксин, 50 мкг/сут
9	М.	13,1	112,5	19,0	—4,5	6	0,46	2,5	0,4 0,6	L-тироксин, 100 мкг/сут
10	М.	7,1	107,0	17,0	—3,0	5	0,7	3,0	0,7 1,2	L-тироксин, 25 мкг/сут
M±m		10,6±1,0	116,3±4,9	21,9±3,2	—3,6±0,4	6,7±0,9	0,54±0,04	3,15±0,34	2,4±1,0	

* Больные, ранее получавшие лечение соматотропином.

Эффективность лечения генотропином

№ больного	Рост, см		Прибавка в росте на, см	Рост, SDS		Масса, кг		Темпы роста, см/мес		Костный возраст, годы	
	I	II		I	II	I	II	I	II	I	II
1	124,0	130	6,0	-5,0	-4,6	22,3	26,5	0,25	1,0	8,8	9,0
2	112,0	118,5	6,5	-3,7	-3	16,9	18,3	0,33	1,08	7,8	8,0
3	107,0	114,0	7,0	-2,0	-1,1	16,5	19,0	0,33	1,17	3,0	3,5
4	152,0	160,0	8,0	-2,6	-1,9	45,0	46,0	0,25	1,33	11,0	13,0
5	112,5	119,0	6,5	-2,0	-1,2	21,1	23,5	0,25	1,08	3,5	3,5
6	119,0	125,0	6,0	-4,5	-4,1	26,1	27,0	0,41	1,0	11,0	11,0
7	107,0	114,0	7,0	-4,5	-3,8	16,5	18,0	0,16	1,17	3,0	3,5
8	110,5	117,5	7,0	-4,0	-3,2	19,0	22,0	0,16	1,17	7,8	8,0
9	112,5	120,0	7,5	-5,3	-4,6	19,0	20,5	0,2	1,20	6,0	7,0
$M \pm m$	$117,4 \pm 5,6$	$124,2 \pm 5,7$	$6,9 \pm 0,2$	$-3,7 \pm 0,4$	$-3,0 \pm 0,4$	$22,5 \pm 3,5$	$24,5 \pm 3,5$	$0,26 \pm 0,03$	$1,15 \pm 0,04$	$6,9 \pm 1,0$	$7,4 \pm 1,2$
p	<0,01			<0,01		<0,01		<0,01		<0,05	

Примечание. p — достоверность различий до (I) и после (II) лечения.

биохимические исследования мочи (тест-полоской «Combur-Test» «Boeinger-Manheime») и крови (мочевина, билирубин, трансаминазы — АСТ и АЛТ) и гормональные исследования (кортизол и свободный тироксин FT_4 с использованием тест-наборов РИА фирмы «Harmas Diagnostika», Финляндия). Эти исследования повторялись в динамике дважды через 3 и 6 мес лечения генотропином.

К началу лечения генотропином все больные были в состоянии эутиреоза, из них 9 получали лечение L-тироксинном ежедневно в дозах от 25 до 175 мкг в сутки. Уровень FT_4 в крови у всех больных был в пределах нормальных значений и составил в среднем $13,1 \pm 1,39$ пмоль/л (норма 6,7—18,2 пмоль/л). В течение всего периода лечения генотропином все пациенты продолжали прием L-тироксина в адекватных дозах, что позволяло постоянно поддерживать состояние эутиреоза. У 1 пациента в возрасте 18,8 года комплекс заместительной гормональной терапии включал внутримышечное введение тестостерона 1 мл ежемесячно.

Всем больным был назначен генотропин в дозе 0,5—0,7 ЕД на 1 кг массы тела в неделю (12 ЕД на 1 м² поверхности тела), что составляло в среднем $14,5 \pm 2,5$ ЕД в неделю. Эта доза делилась на 7 или 6 равных доз и вводилась соответственно 7 или 6 раз в неделю подкожно в 20 ч.

Результаты исследований обрабатывались статистически с использованием критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона.

Результаты лечения и их обсуждение

У всех больных лечение генотропином оказалось высокоэффективным. У 9 больных, получавших генотропин в течение 6 мес, прибавка в росте за период лечения составила 6—8 см. Среднемесячные темпы роста колебались от 1 до 1,33 см (в среднем 1,15 см) и не снижались на протяжении всего периода лечения, что превысило средние темпы роста у этих же больных до лечения генотропином в 4—8 раз (табл. 2). У всех пациентов отмечалась прибавка массы тела в среднем на 2 кг. Достоверных различий эффективности генотропина в зависимости от возраста пациентов и предшествовавшего лечения отмечено не было. Значимых отклонений со стороны общеклинических и биохимических показателей крови и мочи на фоне применения генотропина не было. Побочных реакций на введение препарата не зафиксировано.

У 1 пациента (№ 10) было подозрение на побочную реакцию на введение генотропина, однако динамическое наблюдение и тщательное обследование это подозрение не подтвердило. У этого пациента после 4 инъекций генотропина на фоне эмоционального стресса состояние резко ухудшилось, появились резкая слабость, адинамия, снижение артериального давления, отказ от еды,

тошнота, повторная рвота, жидкий стул, ацетонурия, что потребовало назначения внутривенного капельного введения реополиглюкина, 5 % глюкозы, антигистаминных препаратов, противояздовой терапии. С учетом наличия атопического дерматита, поливалентной аллергии и дисбактериоза в анамнезе у данного больного введение генотропина было прекращено. На фоне инфузионной терапии, назначения ферментных препаратов, биопрепаратов, иммуномодуляторов указанное состояние было купировано. После общеклинического и гастроэнтерологического обследования, позволившего исключить сопутствующую патологию, анализа ситуации и анамнестических данных (подобные приступы и прежде имели место на фоне интеркуррентных заболеваний) описанное состояние было расценено как проявление дефицита адренокортикотропного гормона (АКТГ) и вторичной надпочечниковой недостаточности, спровоцированное стрессом в сочетании с повышением потребности в глюкокортикоидах на фоне активной заместительной гормональной терапии тироксинном и СТГ, хотя уровень кортизола в крови до начала заместительной гормональной терапии был в пределах нормы (426,3 нмоль/л). Через несколько месяцев на фоне приема 5 мкг L-тироксина в сутки, эутиреоза и удовлетворительного самочувствия больного вновь было начато лечение генотропином. После 3 инъекций генотропина на фоне присоединившейся острой респираторно-вирусной инфекции вновь отмечалось развитие вышеописанного симптомокомплекса, что сопровождалось существенным снижением уровня кортизола в крови при исследовании его суточного ритма (6 ч — 129 нмоль/л, 12 ч — 141 нмоль/л, 18 ч — 109 нмоль/л, 24 ч — 59 нмоль/л при норме 130—630 нмоль/л). Клиника надпочечниковой недостаточности была купирована однократным парентеральным введением 50 мг гидрокортизона. Заместительная гормональная терапия L-тироксинном и генотропином продолжается. Больному даны рекомендации относительно необходимости приема глюкокортикоидов на фоне интеркуррентных заболеваний, эмоциональных и метаболических стрессов. Прибавка в росте за 3 мес лечения генотропином составила 3 см, что существенно превысило темпы роста больного до начала лечения. Таким образом, описанный клинический случай не является побочной реакцией на введение

генотропина, а лишь дополняет симптомокомплекс основного заболевания.

Таким образом, результаты проведенных исследований с высокой степенью достоверности свидетельствуют, что генотропин является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения детей с дефицитом ГР.

Следует отметить также особое удобство введения препарата с помощью специальных шприц-ручек «Кабипен», выгодно отличающее генотропин от аналогичных препаратов других зарубежных фирм. «Кабипен» снабжен более тонкими иглами, чем обычный шприц, что делает инъекции менее болезненными. «Кабипен» в сочетании со специальными патрончиками «Геномикс» обеспечивает удобство обращения, транспортировки и хранения, высокую точность дозировки, прост и надежен в

эксплуатации и имеет психологические преимущества при его использовании у детей по сравнению с традиционными инъекциями.

Выводы

1. Генотропин является высокоэффективным и безопасным средством для лечения детей с дефицитом гормона роста.

2. Ростовой эффект остается постоянным в течение 6 мес лечения.

3. Эффективность лечения не зависит от возраста больных и предшествовавшего лечения соматотропином (Каунас).

4. Генотропин имеет достоверно более высокую эффективность по сравнению с препаратом «Соматотропин» (Каунас).

Редактор З. М. Литвиненко
Технический редактор В. Г. Александрова

Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор Т. Р. Таеритиева

Сдано в набор 29.08.93. Подписано в печать 13.11.93. Формат 60×88¹/₈. Печать офсетная. Усл. печ. л. 12,74. Усл. кр. отт. 12,99. Уч. изд. л. 13,86. Тираж 2351.
Заказ 957.

Орден Трудового Красного Знамени
Издательство «Медицина» Москва 101000, Петроверигский пер. 6/8
Набрано на орден Трудового Красного Знамени
Чеховском полиграфическом комбинате
Министерства печати и информации Российской Федерации
142300, г. Чехов Московской области
Отпечатано в Подольском филиале
142110, г. Подольск ул. Кирова, 25