ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМЕ

© Е.Э. Новокрещенных, Д.Н. Губаева*, М.А. Меликян

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Дети с врожденным гиперинсулинизмом (ВГИ), тяжелым орфанным заболеванием по-прежнему являются одними из наиболее трудных пациентов в практике врача-эндокринолога. Использование препаратов первой и второй линии не всегда эффективно и имеет ряд ограничений. В качестве альтернативной инсулиностатической терапии возможно применение аналога соматостатина длительного действия — ланреотида. Основное преимущество ланреотида состоит в достижении более стойкой концентрации препарата в крови, позволяющем минимизировать количество инъекций. Однако на сегодняшний день опыт применения ланреотида в лечении ВГИ ограничен небольшими группами пациентов. Также существует проблема отсутствия единой схемы терапии, в клинической практике отмечается потребность в калькуляторе расчета начальной эффективной дозы препарата.

ЦЕЛЬ. Оценка эффективности и безопасности терапии ланреотидом при лечении ВГИ у детей.

МЕТОДЫ. Проведено открытое одноцентровое ретроспективное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. В исследование были включены пациенты детского возраста с ВГИ и доказанным диазоксид-резистентным течением заболевания, исходно получавшие терапию октреотидом в виде дробных подкожных инъекций или непрерывной подкожной инфузии с помощью помп. Оценивались показатели эффективности и безопасности терапии на фоне приема ланреотида на момент первой инъекции и после повторных инъекций на момент последнего очередного визита.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Группа исследования включала 12 пациентов. Компенсации углеводного обмена удалось достичь у 67% испытуемых (8/12). Полная эффективность терапии отмечалась у 8/12 пациентов (67%), частичная — у 3/12 (25%), отсутствие эффекта констатировано у 1/12 пациента (8%). Возраст пациентов на момент назначения ланреотида составлял 6 мес (5; 15). По данным исследования, наиболее эффективным является применение ланреотида в дозе 3,5–5,5 мг/кг/мес. Значимых побочных эффектов от терапии в нашей группе пациентов выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение ланреотида у пациентов с диазоксид-резистентным течением ВГИ оказалось эффективным и безопасным у подавляющего большинства пациентов. Более того, нам удалось найти решение клинического вопроса по расчету эффективной дозировки ланреотида у пациентов с ВГИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный гиперинсулинизм; гипогликемия; ланреотид; аналоги соматостатина.

THE USE OF LONG-ACTING SOMATOSTATIN ANALOGS IN CONGENITAL HYPERINSULINISM

© Evgeniya E. Novokreshhennyx, Diliara N. Gubaeva*, Maria A. Melikyan

Endocrinology research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Children with congenital hyperinsulinism (CHI), a severe orphan disease, are still one of the most demanding patients in the endocrinology practice. The use of first- and second-line drugs is not always effective and has a number of restrictions. Lanreotide — long–acting somatostatin — represents an alternative insulinostatic therapy. The main advantage of lanreotide is stable concentration of the drug in the blood that enables minimizing the number of injections. However, the experience of using lanreotide in the treatment of CHI is limited to small groups of patients. There is also a problem of the absence of a standardized regimen in clinical practice; and the calculator for evaluating the initial effective drug dose is needed.

AIM of the study is to evaluate the effectiveness and safety of lanreotide therapy in the treatment of CHI in children.

MATERIALS AND METHODS: An open single-center observational study was conducted on the basis of Endocrinology Research Centre. The study included diazoxide-unresponsive pediatric patients with CHI who were initially treated with octreotide in different modes: multiple daily subcutaneous injections or continuous subcutaneous infusion via pumps. The indicators of the effectiveness and safety of the lanreotide therapy were evaluated shortly after the first injection and lately on a regular visit after further injections.

RESULTS: The study group included 12 patients. Persistent euglycaemia was achieved in 67% of the subjects (8/12). Complete effectiveness of the therapy was observed in 8/12 patients (67%), partial — in 3/12 (25%), and lack of effectiveness — in 1/12 of the patient (8%). The age of the patients at the time of lanreotide administration was 6 months (5; 15). According to the study, the most effective dose of lanreotide is 3.5–5.5 mg/ kg/ month. There were no significant side effects observed.

Copyright © 2020 Endocrinology Research Centre. All rights reserved.
Received: 05.09.2020. Accepted: 22.09.2020.

CONCLUSIONS: The use of lanreotide in patients with diazoxide-resistant congenital hyperinsulinism was effective and safe in the vast majority of the patients. Moreover, we were able to calculate the effective dosage of lanreotide in CHI patients which fulfilled the clinical demand.

KEYWORDS: congenital hyperinsulinism; hypoglycaemia; lanreotide; somatostatin analogues.

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — это гетерогенное наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной секрецией инсулина β-клетками поджелудочной железы, что ведет к развитию персистирующих гипогликемий в детском возрасте. По данным литературы, частота встречаемости ВГИ составляет 1:30 000–1:50 000 в общей популяции и 1:2500 в закрытых популяциях с высоким процентом близкородственных браков [1]. Поддержание эугликемии у пациентов с ВГИ критически важно для благополучного развития ребенка. К сожалению, препараты первой и второй линии (диазоксид, октреотид) не всегда эффективны и имеют ряд недостатков, поэтому в данном исследовании мы представляем результаты по использованию альтернативного препарата — ланреотида — у детей с ВГИ.

Выбор тактики терапии напрямую зависит от морфологической формы заболевания. При фокальной форме заболевания (40–50% случаев ВГИ, поражение небольшого участка поджелудочной железы) оптимальным методом лечения является проведение частичной резекции фокуса, что ведет к выздоровлению пациента при сохранении секреторной функции поджелудочной железы [2, 3]. Пациентам с диффузной (50–60% случаев ВГИ, поражение всего островкового аппарата поджелудочной железы) и атипичной (5% случаев ВГИ, сочетание признаков как диффузного, так и фокального поражения) формами заболевания рекомендовано консервативное лечение [3]. В случае резистентности к терапии проводится субтотальная панкреатэктомия, что неизбежно приводит к развитию инсулинозависимого сахарного диабета и экзокринной недостаточности поджелудочной железы [4]. Именно поэтому в лечении диффузной формы ВГИ предпочтительнее применение консервативной инсулиностатической терапии.

Препаратом первой линии является диазоксид. Являясь агонистом АТФ-зависимых К-каналов, диазоксид снижает деполяризацию мембраны β-клетки с последующим блокированием секреции инсулина [5]. Однако в 35% случаев диффузных форм заболевания терапия диазоксидом оказывается неэффективной [3]. При отсутствии положительного эффекта от терапии диазоксидом применяется инсулиностатический препарат второй линии — октреотид (аналог соматостатина короткого действия). Фармакокинетика октреотида и способ введения ограничивают его применение у детей [6]. При подкожном введении октреотида его максимальная концентрация в крови наблюдается через 30 мин, а время полувыведения составляет 100 мин, что ведет к резкому колебанию уровня гликемии (гипергликемии через 30–60 мин после инъекции, гипогликемии через 5–7 ч после инъекции) [3, 6]. Режим множественных подкожных инъекций каждые 4–6 ч позволяет достичь стойкой концентрации препарата в крови, но значительно снижает качество жизни пациента и его семьи [6]. Также существует методика введения октреотида в виде непрерывной подкожной инфузии с использованием инсулиновых помп [3]. Однако постоянное ношение помпы существенно ограничивает двигательную активность детей младшего возраста, кроме того, существуют риски удаления канюли (например, в ночные часы), что создает высокие риски гипогликемии у детей первых 3 лет жизни.

В качестве альтернативной инсулиностатической терапии диазоксид-резистентных форм ВГИ возможно применение аналога соматостатина длительного действия — ланреотида. Ланреотид — синтетический аналог соматостатина, представляющий собой циклический октапептид, обладающий медленным ферментативным расщеплением и высокой избирательностью действия по отношению к соматостатиновым рецепторам (SSTR1-SSTR5) [7]. В поджелудочной железе соматостатин оказывает ингибирующее действие на высвобождение глюкагона и инсулина из островковых клеток поджелудочной железы. Преимущество ланреотида состоит в длительном периоде полувыведения (23–30 дней), что позволяет добиться более стойкой концентрации препарата в крови [8]. Кроме того, меньшая частота введения препарата способствует улучшению качества жизни пациента и его семьи. На сегодняшний день опыт применения аналогов соматостатина длительного действия в лечении ВГИ ограничен единичными случаями и небольшими группами пациентов [9–11]. Также существует проблема отсутствия единой схемы терапии ланреотидом, в клинической практике отмечается потребность в калькуляторе расчета эффективной дозы препарата [12].

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования является оценка эффективности и безопасности терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия при лечении ВГИ у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое одноцентровое ретроспективное исследование с оценкой медицинских данных 12 пациентов, которые были переведены на аналог соматостатина пролонгированного действия (ланреотид).

Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты от 0 до 18 лет с диффузной формой ВГИ и диазоксид-резистентным течением заболевания, находящиеся на терапии октреотидом, родители/законные представители которых предоставили информированное согласие на участие.

Диагноз и форма заболевания были подтверждены данными генетического анализа и радионуклидного исследования (позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ) с 18F-ДОФА). Резистентность к терапии диазоксидом определялась как сохранение 2 и более гипогликемических эпизодов в сутки (гликемия менее 3,5 ммоль/л) на фоне терапии диазоксидом в максимальной дозировке 15–20 мг/кг/сут в течение не менее 7 дней.

Условия проведения

Набор пациентов проводился на базе Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с января 2014 г. по май 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Согласно клиническим рекомендациям, всем детям проводилась стартовая терапия диазоксидом с постепенным повышением дозы до 15–20 мг/кг/сут. В связи с отсутствием компенсации углеводного обмена, сохранением гипогликемических состояний на фоне нормального режима питания терапия диазоксидом была отменена. Затем был использован препарат второй линии, октреотид, в режиме подкожных инъекций или непрерывной подкожной инфузии с применением помп, на фоне чего отмечалась относительная компенсация заболевания. Для улучшения качества жизни и снижения количества подкожных инъекций, а также уменьшения рисков гипогликемии при неисправности работы помп пациентам был рекомендован переход на терапию аналогом соматостатина длительного действия (ланреотидом). Стартовая доза ланреотида у всех пациентов, независимо от исходной дозы октреотида, возраста и веса, составляла 30 мг/мес. Препарат вводился ежемесячно. Коррекция дозы ланреотида проводилась по результатам гликемического профиля и проведения контрольных гормональных тестов.

Эффективность терапии оценивалась по результатам контрольной пробы с голоданием с оценкой инсулина в плазме крови в момент гипогликемии и по данным гликемического профиля. *Полная эффективность* определялась у пациентов при сохранении целевых показателей гликемии (4,0–8,0 ммоль/л), вместе со снижением инсулина менее 2,0 мЕд/мл в конце пробы с голоданием, а также при отсутствии гипогликемии в течение дня по данным гликемического профиля. *Частичной эффективностью* считались положительные результаты пробы с голоданием у пациентов с наличием гипогликемии в течение суток. Необходимость повышения дозы определялась либо наличием гипогликемии (менее 3,5 ммоль/л) по результатам пробы с голоданием, либо при фиксировании 2 и более гипогликемий в течение дня. Решение о снижении дозировки ни у одного пациента принято не было.

Для оценки безопасности терапии были выполнены следующие исследования: анализ анамнестических данных (наличие диспепсии — отрыжка/изжога/тошнота/рвота/боли в животе/вздутие живота/нарушение частоты дефекации/нарушение консистенции стула); клинический осмотр по стандартной методике с оценкой антропометрических данных (SDS роста, SDS скорости роста и SDS инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) на возраст пациента); биохимический анализ крови (глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)); гормональный анализ крови (ИФР-1, тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (свТ4)); ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости. *Ранние побочные эффекты* оценивались в течение 1 мес после первой инъекции препарата, *поздние побочные эффекты* — после повторных инъекций препарата на момент последнего очередного визита.

Основные конечные точки исследования для оценки эффективности:

- количество пациентов с полной и частичной эффективностью на фоне терапии ланреотидом;
- количество пациентов с положительным эффектом от терапии в зависимости от дозы препарата;
- количество пациентов с положительным эффектом от терапии в зависимости от расчетной дозы препарата на вес пациента;
- зависимость подобранной терапевтической дозы ланреотида от изначальной дозы октреотида.

Основные конечные точки в разделе безопасности:

- количество пациентов, у которых отмечались ранние и поздние побочные эффекты;
- структура ранних и поздних побочных эффектов ланреотида;
- зависимость наличия поздних побочных эффектов от дозы препарата.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методика проведения пробы с голоданием

Перед началом пробы детям выполнялась постановка периферического венозного катетера. Контроль капиллярной гликемии проводился каждый час при гликемии выше 4,5 ммоль/л, каждые 30 мин при гликемии от 3,5 до 4,4 ммоль/л, каждые 15 мин при гликемии от 3,0 до 3,4 ммоль/л. Проба останавливалась при достижении гипогликемии менее 3,0 ммоль/л. На этом фоне детям производился забор крови на глюкозу и инсулин.

Мониторинг гликемии проводился в отделении с использованием аппаратов суточного мониторирования гликемии (CGMS Medtronic MiniMed, США) и портативных глюкометров не реже чем каждые 3 ч в течение суток.

Биохимические исследования проводились на базе биохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на биохимическом анализаторе Hitachi 912 (Япония) стандартными наборами La Roche.

Гормональные исследования выполнены в лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Анализ уровня инсулина проведен методом усиленной электрохемилюминесценции на анализаторе Cobras 6000 (La Roche). Уровень ИФР-1 исследовался методом электрохемилюминесценции на анализаторе Liason (DiaSorin). Уровни ТТГ и свТ4 определяли методом твердофазного

иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи системы Architect (Abbott, США).

Этическая экспертиза

Перед включением в регистр у пациентов или их законных представителей было получено информированное согласие на обработку и использование данных. Протокол исследования одобрен локальным Комитетом по этике ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Протокол №1 от 22.01.2014).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 12.0. Качественные данные выборки представлялись с указанием абсолютной и относительной частот признака. Относительная частота признака выражалась в процентах. Количественные данные приведены в виде медианы и квартилей Me (Q25; Q75). Сравнение двух независимых групп по качественному признаку производилось по критерию Манна–Уитни. Сила корреляции рассчитывалась по критерию Спирмена. Достаточная степень значимости была принята за *p* менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Группа исследования включала 12 пациентов (4 мальчика и 8 девочек). У всех детей диагноз был подтвержден генетически: у 11 пациентов выявлены мутации в генах *ABCC8/KCNJ11* (92%), у одного ребенка обнаружена мутация в гене *GCK* (8%). По данным ПЭТ с 18F-ДОФА, у всех пациентов установлена диффузная форма заболевания. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. В трех случаях до начала терапии ланреотидом было проведено оперативное вмешательство (резекция 85% поджелудочной железы у пациента 1, резекция 90% поджелудочной железы у пациента 4, субтотальная панкреатэктомия с удалением 98% ткани железы у пациента 5).

Основные результаты исследования

Эффективность терапии

В связи с отсутствием эффекта от терапии препаратом первой линии (диазоксид), относительной компенсации гликемии на фоне терапии октреотидом, а также с целью улучшения качества жизни на фоне режима множественных инъекций данная группа пациентов была переведена на аналог соматостатина пролонгированного действия (ланреотид, торговое название «Соматулин

Таблица 1. Клинические данные пациентов, включенных в исследование.

Пациент	Возраст манифестации заболевания	Результаты генетического исследования	Оперативное лечение
1	В 1-е сутки жизни	Гомозиготная мутация c.G286A: p.A96T в гене *KCNJ11*	Нет
2	В 1-е сутки жизни	Компаундная гетерозиготная мутация c.G1332T:p.Q444H, p.R1250X в гене *ABCC8*	Субтотальная панкреатэктомия (85%)
3	В 1-е сутки жизни	Две гетерозиготные мутации c.C761T: p.P254L и c.G868A: p.V290M в гене *KCNJ11*	Нет
4	В 1-е сутки жизни	Гомозиготная мутация c. G221A: p.R74Q в гене *ABCC8*	Субтотальная панкреатэктомия (90%)
5	1 год 1 месяц	Гетерозиготная мутация c.1361_1363dupCGG в гене *GCK*	Субтотальная панкреатэктомия (98%)
6	В 1-е сутки жизни	Гетерозиготная мутация c.122T>G:p.A41C в гене ABCC8	Нет
7	В 1-е сутки жизни	Компаундная гетерозиготная мутация c.C4306T:p.R1436X и c.G2921-9A в гене *ABCC8*	Нет
8	В 1-е сутки жизни	Гомозиготная мутация c.617G>A:p.R206H в гене *KCNJ11*	Нет
9	В 1-е сутки жизни	Гомозиготная мутация c.T259C:p.C87R в гене *ABCC8*	Нет
10	3 мес	Гетерозиготная мутация c.C4475T: p.A1492V в гене *ABCC8*	Нет
11	В 1-е сутки жизни	Гетерозиготная мутация c.3623_3625delAAG: p.E1208del в гене *ABCC8*	Нет
12	В 1-е сутки жизни	Гетерозиготная мутация c.4160 4162delTCT: p.F1387del в гене *ABCC8*	Нет

Таблица 2. Основные параметры терапии ланреотидом

Пациент	Возраст начала терапии	Доза октреотида на момент начала терапии, мкг/кг/сут	Эффективная доза ланреотида (или максимальная доза при отсутствии эффективности), мг/мес (мг/кг/мес)	Эффективность п — полная, ч — частичная, о — отсутствие	Кратность инъекции, после которой достигнута компенсация/ субкомпенсация	Длительность терапии	Ранние побочные эффекты терапии	Поздние побочные эффекты терапии
1	4 года 6 мес	5,5	60 (2,4)	п	3	76 мес	-	Стеаторея. Диспепсия. Липомы в месте инъекций
2	1 год 4 мес	6	60 (3,8)	ч	-	8 мес (терапия завершена)	Стеаторея	-
3	5 мес	10,8	30 (3,6)	п	1	42 мес	Нет	Стеаторея. Гипергликемии. Липомы в месте инъекций
4	1 год 2 мес	8,5	60 (4,8)	п	5	52 мес	Нет	Однократное повышение трансаминаз. Гипергликемии
5	2 года 2 мес	13,2	60 (3,9)	ч	-	8 мес	Диспепсия	Не оценены
6	7 мес	6,3	60 (5,5)	п	2	23 мес	Нет	Диспепсия
7	6 мес	6,3	45 (5,5)	п	1	12 мес	Нет	Не оценены
8	6 мес	13,5	90 (5,5)	ч	-	9 мес	Нет	Нет
9	5 мес	10,3	60 (6,8)	п	2	9 мес	Нет	Стеаторея
10	6 мес	2,4	45 (6,5)	п	1	10 мес	Стеаторея. Гипергликемия	Нет
11	7 мес	10,5	60 (7,5)	о	-	2 мес (терапия завершена)	Нет	Отек лица
12	5 мес	2,5	45 (5,1)	п	1	4 мес	Нет	Не оценены

Аутожель»). Возраст пациентов на момент назначения ланреотида составлял 6 мес (5; 15) (табл. 2).

Для всех пациентов, независимо от исходной дозы октреотида, возраста и веса, стартовая доза ланреотида равнялась 30 мг/мес. Дальнейшая коррекция проводилась по результатам пробы с голоданием. Медиана эффективной дозы составила 60 мг/мес (45; 60), медиана продолжительности терапии на момент последнего визита к врачу — 9,5 мес (8; 32,5).

По результатам нашего исследования, при переводе пациентов на аналог соматостатина пролонгированного действия дальнейшее лечение продолжили 10 из 12 детей. Полная эффективность терапии отмечалась у 8/12 пациентов (67%), частичная — у 3/12 (25%), отсутствие эффективности — у 1/12 пациента (8%). Пациент 2 с частичной эффективностью получал терапию ланреотидом 60 мг/мес в течение 8 мес, однако в связи с сохранением эпизодов гипогликемии пациенту была проведена повторная субтотальная панкреатэктомия (95%). Пациенты 5 и 8 с частичной эффективностью продолжают получать терапию ланреотидом и находятся на частом кормлении для поддержания эугликемии. У пациента 11 терапия препаратом в дозировке 60 мг/мес была прекращена через 2 мес в связи с неэффективностью (сохранение гипогликемий на фоне увеличения дозы ланреотида) и побочным эффектом (отек лица после инъекции). В настоящее время у данного пациента удалось достичь компенсации углеводного обмена на фоне терапии октреотидом методом непрерывной подкожной инфузии с помощью помпы.

Дополнительно мы рассчитали эффективность терапии в зависимости от применяемой дозировки (рис. 1).

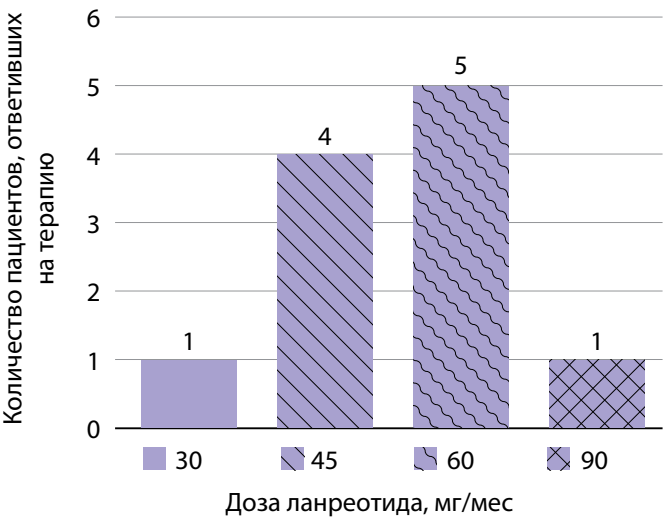

Рисунок 1. Эффективность терапии в зависимости от дозы, мг/мес.

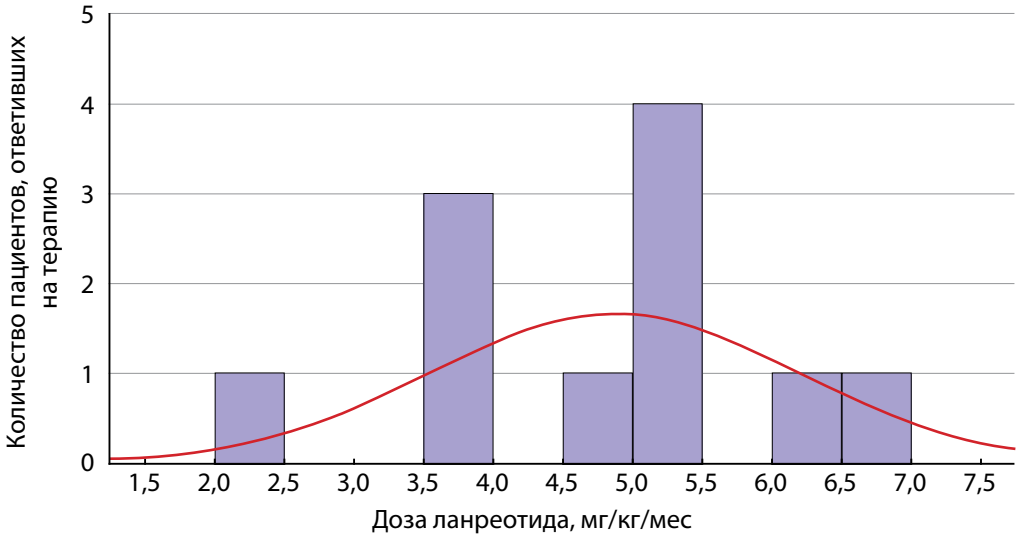

Рисунок 2. Эффективность терапии в зависимости от дозы на массу тела пациента, мг/кг/мес

В большинстве случаев (91%) полная или частичная эффективность была достигнута на фоне применения ланреотида в дозировках 45 и 60 мг/мес. (95%, 10/11).

Также в исследовании были проанализированы терапевтические дозы аналога соматостатина пролонгированного действия в расчете на массу тела ребенка (рис. 2). По нашим данным, наиболее эффективным является применение ланреотида в дозе 3,5–5,5 мг/кг/мес. Компенсации углеводного обмена на данной дозировке удалось достичь у 67% испытуемых (8/12).

По полученным результатам, предварительный расчет эффективной дозы ланреотида только на основании дозы октреотида не представляется возможным, так как между данными показателями не отмечено значимой корреляционной связи (критерий Спирмена =–0,21).

Безопасность терапии

На фоне терапии ланреотидом побочные эффекты были зафиксированы у 9/12 пациентов (75%). Анализ ранних побочных эффектов был проведен у всех пациентов в течение месяца после введения первой инъекции ланреотида. Троим пациентам не было проведено стационарное обследование после повторных инъекций ланреотида, поэтому оценка поздних побочных эффектов была невозможна. У 3/12 пациентов отмечались ранние, а у 6/9 — поздние побочные эффекты (см. табл. 2). Также каждый из побочных эффектов был оценен по частоте встречаемости (табл. 3).

Наиболее частыми ранними побочными эффектами являлись стеаторея (25%) и гипергликемия в 1-е сутки после инъекции (16%). У одного ребенка в течение 1-х суток после инъекции наблюдались диспепсические проявления (абдоминальные боли, разжиженный стул). Также у пациента 11 отмечались нежелательные реакции в виде отека лица после повторной инъекции, в связи с чем терапия была отменена.

Среди поздних нежелательных проявлений также наиболее часто наблюдалась стеаторея (33%). У каждого пятого пациента отмечались такие побочные эффекты, как гипергликемия в 1-е сутки после инъекции, диспепсические проявления и образование подкожных липом. Серьезный побочный эффект в виде повышения печеночных трансаминаз (АЛТ 86 Ед/л, АСТ 66 Ед/л) зафиксирован у одного пациента. Однако, по данным анамнеза, аналогичные повышения трансаминаз наблюдались и до начала терапии октреотидом и ланреотидом. По поводу цитолиза ребенку была назначена терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты в течение 3 мес с положительным эффектом (показатели АЛТ и АСТ нормализовались).

Таблица 3. Структура ранних и поздних побочных эффектов, %.

Побочные эффекты	Ранние, *n*=12	Поздние, *n*=9
Стеаторея	25	33
Гипергликемия	16	22
Диспепсия	8	22
Кожные липомы	0	22
Повышение печеночных ферментов	0	11
Отек лица	0	11
Холелитиаз	0	0
Гипотиреоз	0	0
Снижение скорости роста/ИФР-1	0	0

Таблица 4. Характеристики роста и скорости роста на фоне терапии.

Показатели	До терапии Me	На фоне терапии Me (Q1; Q3)
SDS роста	0,03 (-0,51; 1,24)	0,22 (-0,22; 1,25)
SDS скорости роста	-	0,21 (-1,16; 1,93)
SDS ИФР-1	-	0,90 (-0,30; 2,34)

Учитывая возможное ингибирующее влияние ланреотида на скорость роста, были подробно оценены SDS роста, SDS скорости роста и SDS ИФР-1 до и на фоне терапии (табл. 4). На момент начала терапии показатели роста пациентов были в пределах нормы. На фоне лечения

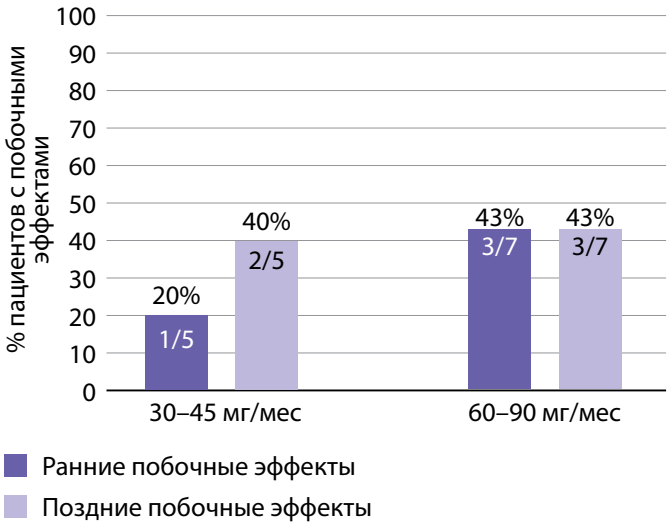

Рисунок 3. Побочные эффекты на фоне применения различных доз ланреотида.

при дальнейших обследованиях задержки роста у детей выявлено не было, на момент последнего осмотра медиана скорости роста составляла +0,21. Показатели ИФР-1 находились в пределах референсных значений.

Кроме того, в нашем исследовании была проанализирована зависимость наличия поздних побочных эффектов от дозы препарата (рис. 3). Согласно полученным данным, доза препарата не влияла на развитие поздних нежелательных явлений (p=1,0).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Эффективность терапии ланреотидом была отмечена у большинства пациентов в исследовании. Побочные эффекты не являлись жизнеугрожающими и не привели к отмене препарата.

Обсуждение основного результата исследования

Несмотря на то что врожденный гиперинсулинизм является орфанным заболеванием, он по-прежнему остается одной из наиболее распространенных причин рецидивирующих стойких гипогликемий раннего возраста. Учитывая высокий риск развития тяжелых неврологических осложнений, своевременное выявление и грамотно подобранная терапия данного заболевания играют первоочередную роль. Дети с диффузной формой ВГИ, безусловно, являются наиболее сложной когортой пациентов. Распространенная резистентность к терапии диазоксидом подталкивает к выбору в пользу оперативного лечения [13]. Однако субтотальная панкреатэктомия является несовершенным вариантом лечения. В отдаленном периоде дети неизбежно подвергаются риску развития гипергликемий и в конечном итоге инсулинозависимого сахарного диабета. По данным некоторых авторов, вероятность развития сахарного диабета варьирует от 13% вскоре после операции до 77–96% через 7–10 лет после оперативного вмешательства [14]. Именно поэтому в ведении пациентов с диффузной формой ВГИ очень важно отдавать предпочтение консервативной терапии.

Аналоги соматостатина длительное время успешно используются в педиатрической практике, однако до сих пор вынуждены назначаться off-label, что существенно ограничивает возможности их применения. В проведенном исследовании применение ланреотида оказалось эффективным у большинства пациентов и не привело к значимым побочным эффектам. У 95% пациентов полный или частичный эффект от терапии был достигнут при приеме дозы 45–60 мг/мес. Мы предполагаем, что данные дозы можно использовать в качестве стартовых, минуя этап применения 30 мг/мес. Стандартизированного протокола ведения пациентов, получающих ланреотид, в настоящее время не существует, в литературе указываются различные терапевтические дозировки — от 30 до 90 мг/мес [15]. При расчете препарата на массу тела пациентов, по нашим данным, наиболее эффективным является интервал дозы 3,5–5,5 мг/кг/мес, что в дальнейшем может помочь при расчете индивидуальной дозы для каждого ребенка. Интересно, что наименьшую эффективную дозу ланреотида получал самый взрослый пациент в группе. Изначально доза ланреотида на массу тела составляла 2,3 мг/кг/мес, с ростом ребенка доза препарата не изменялась. Данное наблюдение позволяет предположить снижение потребности в терапии с возрастом. Подбор дозы ланреотида теоретически может быть основан на предшествующей терапии октреотидом. Тем не менее в нашем исследовании не было найдено корреляции между этими показателями.

Ланреотид, как аналог соматостатина, помимо инсулиностатического эффекта, также оказывает влияние на подавление синтеза гормона роста, ингибирование моторики желудочно-кишечного тракта, в частности желчного пузыря, и снижение мезентериального кровотока [15]. По полученным результатам, серьезных побочных эффектов в нашей группе пациентов выявлено не было. Наиболее частым как ранним, так и поздним побочным эффектом среди наших пациентов являлась стеаторея в 1-е сутки после инъекции препарата. Данный симптом успешно купировался приемом ферментативных препаратов. В дальнейшем многим детям ферментативные препараты назначались превентивно, сразу после инъекции, на фоне чего отмечались улучшение состояния, нормализация стула.

Повышение печеночных ферментов у одного из наших пациентов нельзя однозначно трактовать как побочный эффект ланреотида, так как подобные результаты анализов наблюдались и до назначения препарата. Поэтому было принято решение о продолжении терапии ланреотидом в сочетании с препаратами урсодезоксихолевой кислоты в течение 3 мес, на фоне чего отмечалась положительная динамика в виде нормализации АЛТ, АСТ. Тем не менее мы посчитали правильным указать цитолиз в рамках побочного эффекта в исследовании. По данным литературы, описывают единичные случаи развития токсического гепатита на фоне длительного приема аналогов соматостатина [16–18]. Во всех наблюдениях показатели АЛТ, АСТ нормализовались после отмены препарата.

Некоторые исследования среди взрослых пациентов показали, что аналоги соматостатина снижают перистальтику желудочно-кишечного тракта, а также вызывают образование камней в желчном пузыре путем ингибирования сокращения желчного пузыря и увеличения концентрации дезоксихолевой кислоты [19, 20]. По нашим данным, только у одного пациента был выявлен хронический холелитиаз. Более того, он отмечался

еще до начала терапии ланреотидом, отрицательной динамики после назначения препарата выявлено не было.

Учитывая возможное ингибирующее действие аналогов соматостатина на синтез гормона роста, существует теоретический риск задержки роста на фоне длительного приема препарата. На данный момент не существует крупномасштабных исследований, оценивающих влияние ланреотида при длительном применении на секрецию гормона роста и линейный рост детей. Согласно исследованиям некоторых авторов, применение аналогов соматостатина у детей с ВГИ не показало клинически значимого подавления синтеза гормона роста или задержки роста у исследуемых [21]. В проведенном нами исследовании на фоне лечения ланреотидом задержки роста у детей выявлено не было, на момент последнего осмотра медиана скорости роста составляла +0,21. Показатели ИФР-1 у всех пациентов, получающих аналоги соматостатина, на всех этапах соответствовали возрастной норме.

Основное преимущество ланреотида основано на его фармакокинетических показателях. После однократной инъекции концентрация ланреотида в плазме крови остается достаточно высокой в течение первых дней после введения, а затем уменьшается и достигает плато, которое остается стабильным в период с 14-го по 42-й день [22]. Данный фармакокинетический профиль обеспечивает непрерывную стабильную концентрацию ланреотида в плазме крови в течение не менее 4 нед [23]. Напротив, короткий период полувыведения октреотида имеет ряд недостатков. Многократные ежедневные инъекции октреотида ухудшают качество жизни пациентов, а использование октреотида через помпы ограничено ввиду рисков технических поломок из-за подвижности возрастной группы пациентов, которые могут привести к тяжелым гипогликемическим состояниям. Мы полагаем, что применение ланреотида, возможно, вскоре станет более предпочтительным и распространенным среди пациентов с ВГИ.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являлись небольшая выборка и малая продолжительность наблюдения. В настоящий момент представляется актуальным проведение более масштабного исследования по использованию аналогов соматостатина пролонгированного действия у пациентов с диазоксид-резистентным течением ВГИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжесть ВГИ и резистентность к терапии первой линии у многих пациентов с диффузной формой заболевания диктует необходимость поиска новых методов консервативной терапии. Применение аналогов соматостатина короткого действия имеет ряд ограничений: короткий период действия препарата, резкие колебания концентрации препарата в крови, необходимость многократных ежедневных инъекций, возникновение технических трудностей при использовании помповой терапии. Использование аналога соматостатина длительного действия — ланреотида — оказалось эффективным у подавляющего большинства пациентов при переводе с терапии октреотидом. Также в нашей группе пациентов не было отмечено тяжелых побочных эффектов, что указывает на относительную безопасность препарата. Более того, нам удалось не только оценить эффективность и безопасность терапии, но и найти решение клинического вопроса по расчету эффективной дозировки ланреотида у пациентов с ВГИ. Учитывая небольшую выборку, представляются необходимыми дальнейшие исследования терапии ланреотида на более многочисленной группе пациентов с ВГИ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Данная научная работа проведена в рамках государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы принимали непосредственное участие в диагностике и лечении пациентов, включенных в исследование, а также в проведении непосредственно самого исследования и подготовке статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. Archives of Disease in Childhood. *Fetal and Neonatal Edition*. 2000;82:F79-F86. doi:10.1136/fn.82.2.f79
2. De Vroede M, Bax NM, Brusgaard K et al. Laparoscopic diagnosis and cure of hyperinsulinism in two cases of focal adenomatous hyperplasia in infancy. *Pediatrics*. 2004;114:e520–e522) doi: 10.1542/peds.2003-1180-l
3. Меликян МА. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: Эндокринология. М.: Федеральное государственное учреждение «Эндокринологический научный центр»; 2019. Дисс. … д-ра мед. наук. [Melikyan MA. Vrozhdennyj giperinsulinizm: molekuljarnaja osnova, klinicheskie osobennosti i personalizirovannoe lechenie [dissertation]. M.: Endocrinology research centre, Russia; 2019 (in Russ.)].
4. Cherian MP, Abduljabbar MA. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI): Long-term outcome following 95% pancreatectomy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:1441–1448. doi: 10.1515/jpem.2005.18.12.1441
5. Меликян МА. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. — 2014. — № 60. — С. 31–41. [Melikyan MA. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics, treatment, and management of the children and adolescents presenting with congenital hyperinsulinism. *Problems of Endocrinology*. 2014;60:31–41. (in Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460231-41
6. Van der Steen I, van Albada ME, Mohnike K, Christesen HT, Empting S, Salomon-Estebanez M, et al. A Multicenter Experience with Long-Acting Somatostatin Analogues in Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2018; 89(2):82–89. doi: 10.1159/000485184
7. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, et al. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Nov;10(1). doi: 150 10.1186/s13023-015-0367-x

8. Иловайская ИА. Применение ланреотида Аутожеля в лечении акромегалии // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 6. — С. 55–62. [Ilovaiskaya IA. The application of lanreotide autogel for the treatment of acromegaly. *Problems of Endocrinology*. 2010;6:55–62 (in Russ.)]. doi: 10.14341/probl201056655-62
9. Dastamani A, Güemes M, Pitfield C, Morgan K, Rajab M, Rottenburger C, Bomanji J, De Coppi P, Dattani M, Shah P. The Use of a Long-Acting Somatostatin Analogue (Lanreotide) in Three Children with Focal Forms of Congenital Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2018;91(1):56–61. doi: 10.1159/000491101
10. Al Anezi A. A New Experience in Treatment of Congenital Hyperinsulinism with Long Acting Octreotide: A Case Report. Endocrinol Int J. 2016;3(5). doi: https://doi.org/10.15406/emij.2016.03.00058
11. Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, Pinhas-Hamiel O, Landau H. Treatment of Congenital Hyperinsulinism with Lanreotide Acetate (Somatuline Autogel). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96:2312–2317. doi: 10.1210/jc.2011-0605
12. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. Rev Endocr Metab Disord. 2020;21(4):577-597. doi: https://doi.org/10.1007/s11154-020-09548-7
13. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, et al. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabetic Medicine*. 2019;36(1):9–21. doi:10.1111/dme.13823
14. Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, Alam S, Flanagan SE, Ellard S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One*. 2014;9:e98054. doi: 10.1371/journal.pone.0098054
15. Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, et al. Treatment of Congenital Hyperinsulinism with Lanreotide Acetate (Somatuline Autogel). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96 (8):2312–2317. doi:10.1210/jc.2011-0605
16. McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jan;26(1):26–31. doi: 10.1002/pds.4144
17. Ben-Ari J, Greenberg M, Nemet D, et al. Octreotide-induced hepatitis in a child with persistent hyperinsulinemia hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2013;26(1–2):179–82. doi: 10.1515/jpem-2012-0349
18. Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Rep*. 2012;2012. doi: 10.1136/bcr-2012-006271
19. Catnach SM, Anderson JV, Fairclough PD, et al. Effect of octreotide on gall stone prevalence and gall bladder motility in acromegaly. *Gut*. 1993;34:270–273. doi:10.1136/gut.34.2.270
20. Plockinger U, Dienemann D, Quabbe HJ. Gastrointestinal side effects of octreotide during long-term treatment of acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;71:1658–1662. doi: 10.1210/jcem-71-6-1658
21. Demirbilek H, Shah P, Arya VB, Hinchey L, et al. Long-Term Follow-Up of Children With Congenital Hyperinsulinism on Octreotide Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(10):3660–3667. doi: 10.1210/jc.2014-1866
22. Astruc B, Marbach P, Bouterfa H, Denot C, Safari M, Vitaliti A, Sheppard M. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;45(7):836–844. doi: 10.1177/0091270005277936
23. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, Saint-Martin C, Bellanne-Chantelote C, et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:333–339. doi: 10.1530/eje-11-0874

Рукопись получена: 05.09.2020. Одобрена к публикации: 22.09.2020. Опубликована online: 24.10.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Новокрещенных Евгения Эдуардовна** [**Evgeniya E. Novokreshhennyx**]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID 0000-0002-6505-7548; eLibrary SPIN: 2213-1513; e-mail: evgenya.shejdt@yandex.ru

Губаева Диляра Наилевна [Diliara N. Gubaeva]; ORCID 0000-0003-3922-2869; eLibrary SPIN: 3431-3323; e-mail: gubaevadn@gmail.ru
Меликян Мария Арменаковна, к.м.н., в.н.с. [Maria A. Melikyan, PhD]; ORCID: 0000-0002-1491-2460; eLibrary SPIN: 4184-4383; e-mail: melikian.maria@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Новокрещенных Е.Э., Губаева Д.Н., Меликян М.А. Применение аналогов соматостатина пролонгированного действия при врожденном гиперинсулинизме // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №5. — С. 70–78. doi: https://doi.org/10.14341/probl12654

TO CITE THIS ARTICLE:

Novokreshhennyx EE, Gubaeva DN, Melikyan MA. The use of long-acting somatostatin analogs in congenital hyperinsulinism. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(5):70–78. doi: https://doi.org/10.14341/probl12654