

Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии

Проф. А.В. ДРЕВАЛЬ, Ю.Г. ПОКРАМОВИЧ*, проф. Р.С. ТИШЕНИНА

ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Представлены результаты годичной терапии Октреотидом-депо 46 пациентов: 39 (85%) женщин и 7 (15%) мужчин в возрасте от 22 до 76 лет с активной фазой акромегалии. Лечение начинали с дозы 20 мг; каждые 3 мес оценивали уровень СТГ и ИРФ-1 и при необходимости дозу титровали. Максимальная доза составляла 40 мг. Эффективность лечения Октреотидом-депо оценивалась по выраженности и частоте ведущих симптомов акромегалии: отечности мягких тканей лица, рук и ног; утомляемости; потливости; головной боли, артралгии, а также по уровням СТГ и ИРФ-1. Целевыми значениями считали СТГ <2,5 нг/мл, ИРФ-1 — нормальные половозрастные концентрации. Наиболее выраженное обратное развитие клинических симптомов акромегалии наблюдалось в первые 3 мес лечения, что совпало и с максимальным снижением уровней ИРФ-1 и СТГ. При этом достигнутые через 3 мес средние уровни СТГ и ИРФ-1 к концу исследования не менялись. Одновременная нормализация уровней СТГ и ИРФ-1 наблюдалась у 55% больных. Исчезновение клинических симптомов отмечалось преимущественно у тех больных, у которых нормализовался уровень ИРФ-1. Из побочных эффектов зарегистрированы кратковременная диарея (у 45,6%), метеоризм (у 25,1%), боли в животе (у 26%), тошнота (у 13,4%), запоры (у 10,8%) больных. Данные явления были выражены незначительно и не требовали отмены препарата.

Ключевые слова: акромегалия, СТГ, ИРФ-1, Октреотид-депо, Соматомедин С.

The effectiveness of analysis of octreotide-depo, a long-acting somatostatin analog, for the treatment of the patients presenting with active phase of acromegalia

A.V. DREVAL, YU.G. POKRAMOVICH*, R.S. TISHENINA

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

This paper reports the results of the year-long treatment of 46 patients presenting with active phase of acromegalia (39 (85%) women and 7 (15%) men, at the age varying from 22 to 76 years) using the long-acting somatostatin analog octreotide-depo. The treatment was started using a dose of 20 mg with the measurement of GH and IGF-1 levels each 3 months; the dose was titrated as appropriate. The maximum dose of octreotide-depo amounted to 40 mg. The effectiveness of therapy was evaluated from the severity and frequency of the principle symptoms of acromegalia, viz. facial, hand, and leg soft tissue oedema, fatigue, excessive sweating, headache, arthralgia, elevated blood GH and IGF-1 levels. The target GH levels were considered to be below 2.5 ng/ml and those of IGF-1 within the normal age-specific concentration range. The most well-apparent regression of clinical symptoms was observed within the first 3 months after the onset of the treatment, concurrently with the maximum reduction of blood GH and IGF-1 levels. The values reached during the first 3 months remained unaltered up to the end of the study. Simultaneous normalization of the blood GH and IGF-1 levels was documented in 55% of the patients. The clinical symptoms most frequently disappeared in the patients with normal IGF-1 levels. The adverse reactions of octreotide-depo therapy included short-term diarrhea (45.6%), meteorism (25.1%), abdominal pain (26%), nausea (13.4%), constipation (10.8%). These conditions were not serious and did not require the withdrawal of the preparation.

Key words: acromegalia, HG, IGF-1, octreotide-depo, somatomedin C.

Препаратами выбора при лечении акромегалии являются аналоги соматостатина длительного действия [1–5]. Метаанализ 44 зарубежных исследований, в ходе которых анализировались результаты лечения аналогами соматостатина длительного действия в течение ≥3 мес, показал высокую эффективность терапии в плане достижения метаболического контроля и объема опухоли [5, 7].

С 2005 г. в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ ведется регистр больных акромегалией Московской области [6], в который в настоящее время включены 180 больных. Благодаря регистру появляется реальная возможность получить представление об особенностях течения и лечения этого редкого заболевания. В данной статье представлен наш опыт лечения первым российским

препаратом Октреотид-депо (ЗАО «Фарм-Синтез») больных активной акромегалией, ранее не получавших лечения аналогами соматостатина.

Материал и методы

Обследованы 46 больных: 39 (85%) женщин и 7 (15%) мужчин с акромегалией в возрасте от 22 до 76 лет (табл. 1).

Основанием для назначения Октреотида-депо были показания, представленные в Международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению акромегалии [4]:

— сохраняющаяся активность акромегалии после оперативного лечения — 16 (32,2%) больных — 1-я группа;

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

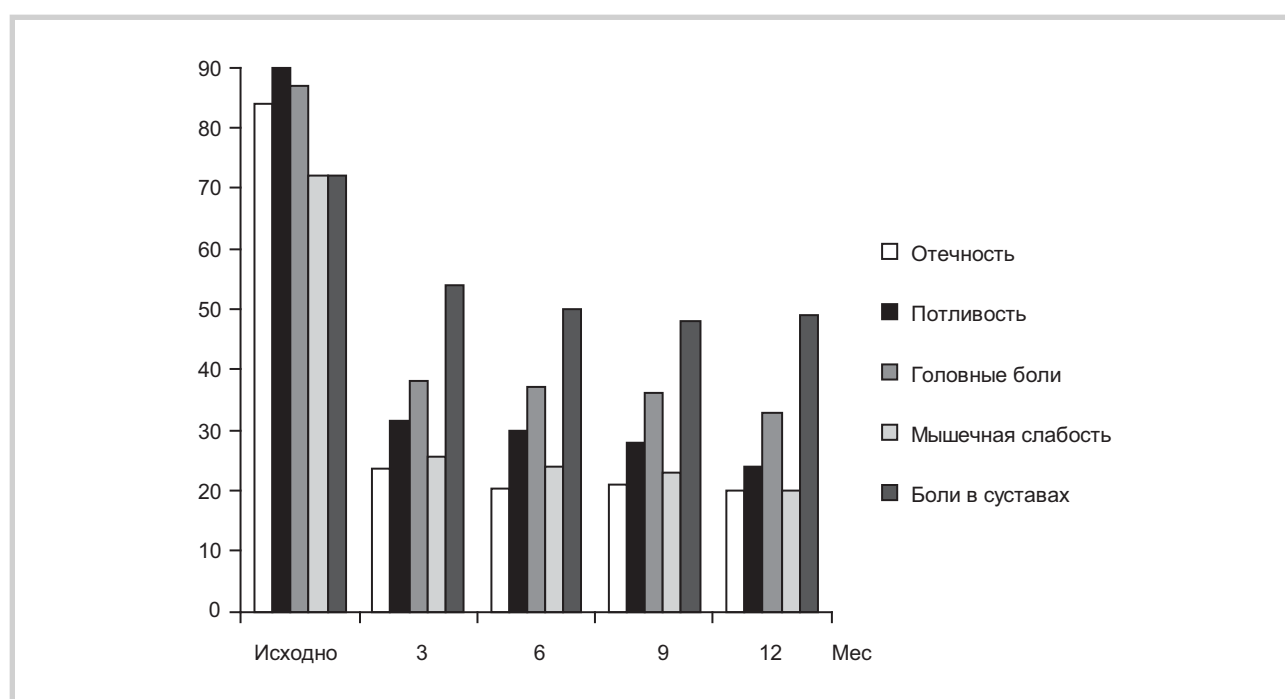
Показатель	Вся группа	1-я подгруппа после операции	2-я подгруппа впервые выявленная акромегалия	<i>p</i> (1 против 2)
Возраст, годы	52 (45–60)	41 (26–51)	56 (50–65)	<0,001
Длительность с момента выявления, годы	6 (2–11)	5,5 (2–10)	6 (3–11)	0,85
СТГ, нг/мл	7,0 (4,3–12,9)	6,4 (2,7–10,9)	12,7 (4,6–77)	0,66
ИРФ-1 (% превышения ВГН*)	265,6 (196,1–339,4)	224 (131–298)	288 (212–318)	0,02
Всего больных	46	16	30	—

Примечание. * ВГН — верхняя граница половозрастной нормы.

Таблица 2. Динамика гормональных показателей обследованных больных

Показатель	Исход	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес	Через 12 мес
Превышение ВГН ИРФ-1, %	265 (196,1; 339,4)	115,2* (78,9; 181,2)	108,4 (68,0; 171,4)	90,9 (68; 112,7)	88 (71,2; 124)
Медиана СТГ, мМЕ/л	7,0 (4,3; 12,9)	2,5* (1,3; 6,0)	2,15 (1,1; 5,45)	1,9 (0,8; 2,7)	2,4 (1,39; 6,05)
НСТГ и ИРФ-1, %	—	41,6	42,5	56	55
†СТГ и ИРФ-1, %	—	—	2,5	16	15
НСТГ и ИРФ-1, %	—	—	—	12	—

Примечание. * — достоверность различий $p < 0,05$.



Динамика симптомов акромегалии через 3, 6, 9 и 12 мес терапии Октреотидом-депо.

— 30 (63,8%) больных с впервые выявленной акромегалией и низким шансом радикальной аденомэктомии или отказавшиеся от операции — 2-я группа.

Критериями активности акромегалии были повышенный уровень ИРФ-1 (по сравнению с половозрастными референсными значениями) и/или отсутствие адекватного подавления секреции СТГ в

ходе ОТГГ (75 г глюкозы) — надир выше 1 нг/мл. Так как уровень ИРФ-1 существенно зависит от пола и возраста, то показатели ИРФ-1 представлены в относительной величине — процент (%) отклонения от верхней границы нормы (ВГН). Расчет производился по формуле:

$\% = (\text{уровень ИРФ-1} \times 100) / \text{значение ВГН ИРФ-1 для больного}$

Таблица 3. Исходные значения СТГ и ИРФ-1, а также их динамика в зависимости от нормализации («норма»/«высокий») уровня ИРФ-1 через 3 мес лечения Октреотидом-депо

Показатель	Исходно		3 мес		6 мес		9 мес		12 мес	
	норма	высокий	норма	высокий	норма	высокий	норма	высокий	норма	высокий
СТГ, нг/л	5,4 [3,2; 9,1]	11,2 [#] [5,95; 29,6]	1,4* [0,8; 2,25]	5,3** [3,8; 7,9]	1,2 [0,75; 1,9]	5,45 [2,65; 6,9]	0,8 [0,6; 1,9]	3,7 [2,1; 6,1]	2,05 [1,2; 4,0]	4,6 [2; 9,7]
ИРФ-1, нг/мл	204,5 [161,2; 296,0]	317 [#] [250; 379]	80,44* [66,0; 96,0]	181,33** [155,1; 271,2]	83,8 [63,7; 102,2]	173,3 [124,5; 215,0]	79,2 [60,3; 92,9]	103,5 [91,5; 174,3]	81,4 [63,0; 92,9]	115,0 [95,6; 152,7]
Доза Октреотида-депо, мг	20		22,2±4,1	26±4,8	20,8±4,9	34,6±7,7	22±4	33,3±8,2	23,3±5	30±8,1

Примечание. * — достоверность различий между группой «норма» исходно и через 3 мес ($p<0,05$); ** — достоверность различий между группой «высокий» исходно и через 3 мес ($p<0,05$); [#] — достоверность различий между группами «норма»/«высокий» исходно ($p<0,05$).

Больные, получавшие ранее лечение аналогами соматостатина и/или перенесшие облучение гипофиза в анамнезе, из исследования исключались.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel, Statistica (версия 7.0). Данные представлены в виде медианы (25 и 75 перцентили). Сравнение связанных групп по количественным признакам осуществлялось с использованием критериев Вилкоксона, качественные признаки сравнивались с использованием теста χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент осмотра до начала медикаментозной терапии с высокой частотой встречались: отечность мягких тканей — у 84,1% больных (у 42,6% тяжелая), потливость — у 89,9% (у 48,7% очень выраженная), головная боль — у 87,4% (у 13% тяжелая), мышечная слабость — у 72,2% (у 24,2% тяжелая) и боли в суставах — у 72% (у 26,1% выраженные). На фоне лечения Октреотидом-депо исчезновение вышеуказанных симптомов в наибольшем проценте случаев наблюдалось через 3 мес ($p<0,0001$), причем отечность мягких тканей сохранялась у 23,6% больных, мышечная слабость — у 25,7%, потливость — у 31,4%, головная боль — у 38%, артралгии — у 54% (см. рисунок). В дальнейшем, до конца года наблюдения, достигнутый в первые 3 мес процент указанных симптомов уже существенно не изменялся ($p>0,05$).

Исходный базальный уровень СТГ был в пределах от 2,2 до 111 нг/мл, медиана 7,0 (4,3—12,9) нг/мл; уровень ИРФ-1 у всех обследованных больных был существенно повышен и превышал ВГН на 265,6% (196,1—339,4). Медиана уровня СТГ натощак через 3 мес лечения Октреотидом-депо снизилась до 2,5 нг/мл ($p<0,05$), а медиана превышения ВГН ИРФ-1 — до 115,2% ($p<0,05$). При этом существенное ($p<0,05$) снижение базальных уровней СТГ и ИРФ-1 (табл. 2) наблюдалось только в первые 3 мес лечения, что объясняет наиболее выраженное исчезновение частых симптомов акромегалии именно в этот период. Более того, через 3 мес лечения практически у всех больных (95%), у которых уровень ИРФ-1 нормализовался, исчезли анализируемые симптомы (потливость, отечность, головная боль и мышечная слабость), и данная ситуация сохранялась до окончания периода наблюдения, несмотря на то что у нескольких пациентов отмечалось незначительное превышение ВГН ИРФ-1.

Из больных, у которых нормализации ИРФ-1 через 3 мес не произошло, симптомы исчезли в 38% случаев. При этом у тех, у которых симптомы сохранялись, уровень ИРФ-1 в среднем в 2 раза превышал норму (230%), тогда как у тех, у кого симптомы исчезли, превышение нормы в среднем составило

лишь 42%. И через 6 мес, и к концу исследования эта закономерность сохранялась.

Следует заметить, что у больных, у которых через 3 мес уровень ИРФ-1 нормализовался или не превышал норму более чем на 20% до назначения лечения, он был существенно ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов, у которых он не нормализовался через 3 мес — 204,5% (161,2—296,0) и 317,6% (250,0—397) соответственно (табл. 3). Вместе с тем процент снижения ИРФ-1 практически совпал в обеих группах: 122,6% (88,4—215,7) и 120,9% (17,6—194,2) соответственно ($p > 0,05$). Следовательно, степень снижения уровня ИРФ-1 на фоне терапии Октреотидом-депо практически не зависит от его исходного уровня, и он подавляется почти в 2 раза. Таким образом, нормализацию уровня ИРФ-1 можно ожидать у тех больных, у которых его показатель не превышает норму более чем в 2 раза.

Как известно, критерием оценки эффективности лечения по гормональным показателям являются одновременное снижение базального уровня СТГ до менее 2,5 нг/мл и нормализация ИРФ-1 [3], что в исследовании наблюдалось к 3-му месяцу терапии у 41,6% больных; в дальнейшем процент таких больных практически не менялся и концу исследования составил 55% (см. табл. 2).

Одновременно повышенный уровень СТГ и нормальный уровень ИРФ-1 встречались в исследовании редко (15% больных к концу исследования). С другой стороны, нормальный уровень СТГ и повышенный ИРФ-1 наблюдались в 2 раза чаще (до 30%). Аналогичную диссоциацию гормональных показателей на фоне терапии аналогами соматостатина длительного действия наблюдали другие исследователи [4, 8, 9].

В целом у всех больных наблюдалась хорошая переносимость Октреотида-депо и серьезных побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, не было. У некоторых больных отмечались следующие типичные для этой группы препаратов побочные эффекты: диарея (46,5%), метеоризм (25,1%), боли в животе (26%), тошнота (13,4%), запоры (10,8%), образование камней в желчном пузыре (32,8%). Заметим, что указанные диспепсические побочные эффекты обычно развивались в первые дни после первой инъекции, а в дальнейшем стано-

вились менее выраженными или полностью проходили. Серьезных нежелательных явлений не отмечено.

Выводы

1. Наиболее выраженное обратное развитие основных клинических симптомов акромегалии наблюдалось в первые 3 мес лечения при стартовой дозе Октреотида 20 мг 1 раз в 28 дней, что сочеталось с максимальным снижением уровней ИРФ-1 и СТГ по сравнению с исходным, причем в среднем достигнутые через 3 мес значения в дальнейшем достоверно не изменялись. Исчезновение клинических симптомов отмечено преимущественно у тех больных, у которых уровень ИРФ-1 нормализовался.

2. Одновременная нормализация уровней СТГ и ИРФ-1 наблюдалась у 55% больных.

3. Терапия Октреотидом-депо в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в течение 3 мес приводит к двукратному снижению уровня ИРФ-1 по отношению к исходному. При этом степень снижения ИРФ-1 практически не зависит от его исходного уровня. Если через 3 мес уровень ИРФ-1 превышает норму в два раза, то в дальнейшем нормализация ИРФ-1 маловероятна, несмотря на максимальное повышение дозы Октреотида-депо.

4. Из побочных эффектов отмечались кратковременная диарея у 45,6%, метеоризм у 25,1, боли в животе у 26, тошнота у 13,4, запоры у 10,8 и камнеобразование у 32,8% больных. Данные явления были выражены незначительно и не требовали отмены препарата.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.В. Древаль, Ю.Г. Покрамович

Сбор и обработка материала — Ю.Г. Покрамович, Р.С. Тишенина

Статистическая обработка данных — Ю.Г. Покрамович

Написание текста — Ю.Г. Покрамович

Редактирование — А.В. Древаль

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пронин В.С., Молитвослова Н.Н. Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. / Под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова, член-корр. Г.А. Мельниченко. — М., 2009. с. 295. [Pronin VS, Molitvoslovova NN. Akromegaliya. Etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow; 2009. 295p.]
2. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Молитвослова Н.Н., Пронин В.С., Колода Д.Е., Гитель Е.П., Волков Р.Ю. Клиническая эффективность аналога соматостатина длительного действия «Октреотид-депо» у больных акромегалией. // Фарматека. 2007;(11):66-69. [Melnichenko GA, Marova EI, Molitvoslovova NN, Pronin VS, Koloda DE, Gitel EP, Volkov RU. Klinicheskaya effektivnost' analoga somatostatina dlitel'nogo deystviya «Oktreotid-depo» u bol'nykh akromegaliyey. Pharmateca 2007;(11):66-69.]
3. Древаль А.В., Иловайская И.А., Триголосова И.В., Покрамович Ю.Г. Алгоритмы диагностики и лечения акромегалии.

- лии. / Методическое пособие для врачей. — М.: Перо; 2013. [Dreval' AV, Ilovayskaya IA, Trigolosova IV, Pokramovich YuG. Algoritmy diagnostiki i lecheniya akromegalii. Metodicheskoe posobie dlya vrachev. Moscow: Pero; 2013.]
4. Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Endocr Pract.* 2004;10(3):213-25. doi: 10.4158/ep.10.3.213
5. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy of Acromegaly: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(8):4465-73. doi: 10.1210/jc.2005-0260
6. Древал А.В., Покрамович Ю.Г., Нечаева О.А., Камынина Т.С. Московский областной регистр больных акромегалией. // Проблемы эндокринологии. 2008;54(4):27-31. [Dreval AV, Pokramovich YuG, Nechayeva OA, Kamynina TS. The Moscow regional register of patients with acromegalia. *Problemy endokrinologii.* 2008;54(4):27-31.]
7. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, et al. Long-term (up to 18-years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(2):282-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02878.x
8. Древал А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г. Опыт применения октреотида-депо в клинической практике. / Материалы Областной междисциплинарной научно-практической конференции «Опухоли гипофиза в практике эндокринолога и врачей других специальностей». — Издательство «ТОРУС ПРЕСС»; 2013. с.14-15. [Dreval' AV, Ilovayskaya IA, Pokramovich YuG. Opyt primeneniya oktreotida-depo v klinicheskoy praktike. *Proceedings in: «Opukholi gipofiza v praktike endokrinologa i vrachev dr spetsial'nostey».* TORUS PRESS; 2013. P.14-15.]
9. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73. doi: 10.1056/NEJMra062453