

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ДОЗАМИ САНДОСТАТИНА ЛАР ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Древалъ А.В., Покрамович Ю.Г., Триголосова И.В., Виноградова А.В., Иловайская И.А.*

*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт*

*им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация*

**Актуальность.** Медикаментозное лечение аналогами соматостатина является важной составной частью лечения больных с акромегалией.

**Цель** – оценка эффективности лечения аналогами соматостатина в различных дозах у пациентов с акромегалией.

**Материал и методы.** Были проанализированы данные о 128 пациентах, состоявших в регистре больных акромегалией в Московской области. На лечении аналогами соматостатина находились 79 (61,7%) человек. Пациенты начинали лечение с дозы 20 мг. Если в течение 6-12 месяцев не отмечалось достижение целевых уровней гормона роста (ГР) и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1), доза повышалась до 30 мг, а затем и до 40 мг. При уровнях ГР и ИРФ-1 ниже целевых значений доза снижалась до 10 мг. Была проанализирована частота достижения целевых показателей ГР и ИРФ-1 в зависимости от дозы применяемых аналогов соматостатина.

**Результаты.** Доли пациентов с акромегалией, получавших медикаментозное лечение в качестве первой или второй линии терапии, были примерно равны: 55,7 и 44,3% соответственно. Из 79 больных акромегалией октреотид пролонгированного действия (Сандостатин ЛАР) в дозе 10 мг получали 4 (5,1%) больных, 20 мг – 33 (41,8%), 30 мг – 11 (13,9%), 40 мг – 31 (39,2%). Целевые показатели ГР и ИРФ-1 были достигнуты у 57,6, 54,5 и 32,2% пациентов, получавших препарат в дозах 20, 30 и 40 мг соответственно. Достижение хотя бы одного целевого показателя (ГР или ИРФ-1) наблюдалось еще у 10 из 33 (30,3%), 4 из 11 (36,2%) и 9 из 31 (29%) пациента. Частота побочных эффектов при увеличении дозы препарата не возрастала.

**Заключение.** Применение октреотида пролонгированного действия в дозах 30 и 40 мг является безопасным и позволяет увеличить долю пациентов с акромегалией, достигших биохимического контроля акромегалии.

**Ключевые слова:** акромегалия, медикаментозное лечение, аналоги соматостатина.

### EFFICIENCY OF THE ACROMEGALIC PATIENTS' TREATMENT WITH DIFFERENT DOSES OF SANDOSTATIN LAR IN MOSCOW REGION

*Dreval' A.V., Pokramovich Yu.G., Trigolosova I.V., Vinogradova A.V., Ilovayskaya I.A.*

*Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation*

**Background:** Somatostatin analogues therapy is an important part of the acromegalic patients' treatment.

**Aim:** Assessment of treatment efficiency for patients with acromegaly using different doses of somatostatin analogues.

**Materials and methods:** The data of 128 acromegaly patients registered in Moscow Region were analyzed, 79 (61.7%) of them were treated with somatostatin analogues. The treatment was started with a dose of 20 mg. If the target levels of growth hormone (GH) and type 1 insulin-like growth factor (IGF-1) were not achieved within 6-12 months, the dose was increased to 30 mg, and then to 40 mg. If GH and IGF-1 levels fell under the target values, the dose was decreased to 10 mg. The rate of achievement of optimal GH and IGF-1 levels was analyzed depending on the somatostatin analogue doses used.

**Results:** The percentage of the acromegalic patients who were under the first and the second lines of drug therapy, was almost similar: 55.7 and 44.3%, respectively. Sandostatin LAR in dose of 10 mg was given to 4 (5.1%) of 79 patients, 20 mg – to 33 (41.8%), 30 mg – to 11 (13.9%), and 40 mg – to 31 (39.2%) patients. The target levels of GH and IGF-1 were achieved in 57.6, 54.5, and 32.2% of patients, who received preparation in doses 20, 30, and 40 mg, respectively. Achievement of, at least, one planned criterium (GH or IGF-1) was additionally noted in 10 of 33 (30.3%), 4 of 11 (36.2%), and 9 of 31 (29%) patients within these study groups. The rate of side effects didn't increase with the raising of octreotide dose.

**Conclusion:** Application of long-acting release octreotide (Sandostatin-LAR) in doses of 30 and 40 mg is safe and allows to increase percentage of acromegalic patients who achieve a biochemical control over acromegaly.

**Key words:** acromegaly, drug treatment, somatostatin analogues.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы, благодаря успехам нейроэндокринологии, существенно улучшились диагностика и тактика ведения больных акромегалией. Причиной акромегалии в подавляющем большинстве случаев является опухоль гипофиза, продуцирующая гормон роста (ГР). Несмотря на то что сомато-

тропиномы практически всегда являются доброкачественными новообразованиями гипофиза, в многочисленных исследованиях было показано, что повышенные уровни ГР и ассоциированного с ним инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1) приводят к развитию различных сердечно-сосудистых, респираторных, эндокрин-

ных и метаболических нарушений разной степени тяжести [1, 2, 3], что существенно повышает риск смерти у этих больных. Кроме того, у 68-75% больных с акромегалией соматотропиномы достигают размеров более 10 мм и выходят за пределы турецкого седла. Таким образом, опухоль гипофиза может являться самостоятельным фактором, способствующим нарушению полей зрения, появлению головных болей и других неврологических симптомов.

Терапия аналогами соматостатина является одним из основных видов медикаментозного лечения акромегалии [4]. За более чем пятнадцатилетний период применения аналогов соматостатина было доказано, что эти лекарственные средства эффективны в отношении снижения секреции ГР и/или ИРФ-1 и уменьшения объема опухоли [5].

Согласно последней редакции Международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению акромегалии [6], применение аналогов соматостатина наиболее целесообразно:

- для достижения ремиссии заболевания (полной или частичной) в период между проведением облучения и временем наступления максимального эффекта от лучевой терапии (эффект после облучения может наступить через несколько лет);
- после хирургического лечения, если не достигнут биохимический контроль заболевания;
- как первая линия терапии при опухолях, радикальное хирургическое удаление которых маловероятно (например, большие опухоли с экстракеллярным распространением без явных симптомов сдавления);
- перед проведением хирургического лечения для регресса тяжелых соматических проявлений, которые могут быть противопоказанием к операции или осложнять ее немедленное проведение (необязательная рекомендация).

Целью исследования была оценка эффективности лечения аналогами соматостатина в качестве первичного или дополнительного лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовались данные Московского областного регистра пациентов с акромегалией, который ведется на базе отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского с 2005 г. [7]. По состоянию на начало 2011 г., в регистр включено 140 больных акромегалией. В течение 2005-2010 гг. они получали пролонгированный препарат октреотида Сандостатин ЛАР (Новартис, Швейцария). Основанием для назначения аналогов соматостатина были показания, перечисленные в Международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению акромегалии 2009 г. [6]. Длительность терапии у наблюдавшихся пациентов составила от 12 до 60 месяцев. Лечение начинали со стандартной дозы 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, контроль уровней ГР и ИРФ-1 на фоне лечения проводился 1 раз в 3-6 месяцев; если на фоне применения этой дозы не отмечалось целевых значений ГР и ИРФ-1, доза препарата увеличивалась до 30-40 мг.

Содержание ГР в сыворотке крови определялось при помощи твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа, результаты выражались в мЕд/л. На фоне медикаментозного лечения определялся средний уровень ГР. Содержание ИРФ-1 определяли при помощи иммуноферментного анализа, результаты выражались в нг/мл. Поскольку референсные значения ИРФ-1 различаются в зависимости от пола и возраста пациента, для оценки использовался расчетный показатель – процент отклонения уровня ИРФ-1 от верхней границы референсных значений для данного пола и возраста. Согласно Международным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению акромегалии 2009 г. [6], целевыми значениями для ГР в ходе лечения считались 2,7-6,8 мЕд/л, а для ИРФ-1 – референсные значения для данного пола и возраста. Состояние, при котором были достигнуты оба целевых показателя – ГР и ИРФ-1 – считали ремиссией акромегалии, или полным биохимическим контролем.

**Древал Александр Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ, главный эндокринолог Московской области. **Покрамович Юлия Геннадьевна** – врач отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Триголосова Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Виноградова Анна Викторовна** – врач отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Иловайская Ирэна Адольфовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ.

**Для корреспонденции:** Покрамович Юлия Геннадьевна – 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, каб. 415, Российская Федерация. Тел.: +7 (963) 612 25 62. E-mail: pokramovich\_81@mail.ru

**Dreval Aleksandr Vasil'evich** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI; Chief endocrinologist of Moscow Region. **Pokramovich Yuliya Gennad'evna** – physician of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Trigolosova Irina Vladimirovna** – PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Vinogradova Anna Viktorovna** – physician of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Ilovayskaya Irena Adol'fovna** – PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI.

**Correspondence to:** Pokramovich Yuliya Gennad'evna – 61/2 Shchepkina ul., 9-415, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (963) 612 25 62. E-mail: pokramovich\_81@mail.ru

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 7.0 для Windows XP с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Результаты представлены в виде медианы (Me) [интерквартильный размах Q25; Q75]. Для определения достоверности количественных показателей в независимых группах использовался U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для попарного сравнения групп, для множественного сравнения – метод Краскела – Уоллиса. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В регистре Московской области зарегистрированы 140 больных акромегалией, из них лечение аналогами соматостатина когда-либо получали 107 человек (76,4%). К 2011 г. 19 из 107 больных прекратили лечение аналогами соматостатина. Поводом для прекращения медикаментозной терапии стало выполнение радикального нейрохирургического лечения у 16 больных (в семи случаях – микроаденомы, в девяти – макроаденомы), смерть – у трех человек (одна пациентка погибла от сопутствующей нейроэндокринной опухоли легкого, у двоих причина смерти неизвестна). По девяти пациентам, получавшим лечение аналогами соматостатина, данные в регистре за 2010 г. отсутствовали, поэтому они были исключены из наблюдения.

Таким образом, на начало 2011 г. имелись данные о 128 пациентах с акромегалией, среди которых лечение аналогами соматостатина получили 79 (61,7%) больных либо в качестве начальной терапии (55,7%), либо при отсутствии клинико-гормональной ремиссии после проведенного немедикаментозного лечения (44,3%). В последнем случае после нейрохирургического лечения было 20 пациентов, после лучевой терапии – 6, после комбинированного (нейрохирургического и лучевого) лечения – 9.

На фоне стартовой терапии аналогами соматостатина в дозе 20 мг полная ремиссия акромегалии была отмечена у 23 (29,1%) пациентов, достижение хотя бы одного целевого показателя наблюдалось еще у 10 (12,7%). У четырех больных, у которых на фоне стартовой терапии отмечались нормальные концентрации ИРФ-1 и уровень ГР ниже 2,7 мкЕд/мл, доза аналогов соматостатина была снижена до 10 мг. У 42 больных, не достигших целевых значений ГР и/или ИРФ-1 в ходе 6-12 месяцев лечения с использованием дозы 20 мг, проводилась титрация дозы до 30 мг, при этом наблюдалось дальнейшее снижение уровней ГР и ИРФ-1, что позволило достигнуть полного биохимического контроля акромегалии еще у 6 (7,6%) человек. У 31 (39,2%) больно-

го с недостаточным биохимическим контролем на фоне терапии Сандостатином ЛАР в дозе 30 мг после повышения дозы до 40 мг в месяц также произошло снижение показателей активности заболевания. На этой дозе целевые значения ГР и ИРФ-1 были зафиксированы у 10 (12,7%) больных, а достижение хотя бы одного целевого показателя наблюдалось еще у 9 (11,4%). Из 79 больных акромегалией дозу октреотида продленного действия 40 мг получал 31 больной (39,2%), 30 мг – 11 (13,9%), 20 мг – 33 (41,8%) и 10 мг – 4 (5,1%). Итак, в Московской области в лечении акромегалии наиболее часто использовались дозы Сандостатина ЛАР 20 и 40 мг.

Таким образом, чем выше требуется доза аналогов соматостатина, тем меньше доля больных, у которых достигается полный биохимический контроль над акромегалией.

Согласно Европейскому консенсусу по медикаментозному лечению акромегалии, рекомендуется проводить оценку биохимических показателей каждые три месяца, а в случае превышения целевых значений ГР и ИРФ-1 – повышать дозу аналогов соматостатина [8]. Однако, судя по данным различных исследований, титрация дозы производится не во всех случаях. По результатам метаанализа клинических исследований, проведенного P.U. Freda и соавт., титрация дозы Сандостатина ЛАР с 20 до 30 мг осуществлялась у 29% пациентов, а до 40 мг – лишь у 4,8% [9]. Авторы сделали вывод о том, что до 35% пациентов не достигли целевых показателей ГР и ИРФ-1 только из-за неадекватно низких доз аналогов соматостатина.

В нашем исследовании по причине неадекватно низких доз аналогов соматостатина целевых показателей ГР и ИРФ-1 не достигли 26,6% больных.

Показатели ГР и процент отклонения ИРФ-1 на фоне лечения достоверно различались в группах больных, получающих разные дозы Сандостатина ЛАР ( $p=0,004$  и  $p=0,0004$  соответственно), и достигали наибольших значений в группе больных, получавших дозу 40 мг (см. таблицу). Итак, в тех случаях, когда у больного акромегалией не удается полностью контролировать секрецию ГР и ИРФ-1 на дозах Сандостатина ЛАР 20 и 30 мг, целесообразно дальнейшее увеличение дозы до 40 мг, тем более что увеличение дозы до 30 мг, а в дальнейшем до 40 мг не сопровождалось ростом частоты или интенсивности таких побочных эффектов, как тошнота, метеоризм, боли в животе, стеаторея.

При анализе данных о возрасте пациентов при первых симптомах акромегалии, возрасте в момент постановки диагноза, длительности заболевания, соотношении микро- и макросоматотропином, базальном уровне ГР и проценте увеличения ИРФ-1 в момент диагностики заболевания оказалось, что

статистически значимых различий среди больных, получавших разные дозы Сандостатина ЛАР, не было. Несмотря на то что доля пациентов с макросоматотропинами несколько возрастала в группах с дозами 20, 30 и 40 мг и составляла 76, 82 и 84% соответственно, разница была статистически не значима. Кроме того, доля пациентов, получавших аналоги соматостатина после проведенного нейрохирургического и/или лучевого лечения, также была сопоставима в различных группах.

Сходные данные были получены и европейской группой исследователей А. Colaо и соавт. [10]. Как и в нашем исследовании, при дальнейшем повышении дозы до 30 и 40 мг ремиссия акромегалии была отмечена еще у 15 из 56 (26,8%) и 6 из 56 (10,7%) пациентов соответственно. По данным обоих исследований, был сделан вывод о том, что исходные уровни ГР и ИРФ-1 сравнимы в терапевтических группах, в которых больные принимали разные дозы Сандостатина ЛАР. Следовательно, по исходному уровню ГР и/или ИРФ-1, определяемому до назначения медикаментозного лечения, невозможно прогнозировать дозу аналогов соматостатина, на которой может быть достигнута ремиссия акромегалии.

Таким образом, медикаментозная терапия акромегалии с применением аналогов соматоста-

тина является важной составной частью лечения соматотропином в Московской области – эти лекарственные средства получают до 61,7% пациентов с акромегалией.

## Выводы

1. Из 128 больных с акромегалией, зарегистрированных в Московской области к началу 2011 г., лечение аналогами соматостатина получали 79 (61,7%) человек; из них из-за отсутствия клинико-гормональной ремиссии после проведенного нейрохирургического и/или лучевого лечения – 35 (44,3%), а в качестве первой линии терапии – 44 (55,7%).

2. Чем выше доза аналогов соматостатина, которая требуется к применению, тем меньше доля больных, у которых достигается полный биохимический контроль над акромегалией: на дозах 10, 20, 30 и 40 мг целевых значений ГР и ИРФ-1 достигли 100, 57,6, 54,5 и 32,2% пациентов соответственно. Это, скорее всего, отражает тенденцию нарастания частоты несвоевременного назначения эффективной дозы аналогов соматостатина по мере увеличения дозы препарата.

3. По уровню ГР или ИРФ-1, определяемому до назначения медикаментозной терапии, невозможно

**Клинические характеристики и гормональные показатели больных акромегалией в зависимости от дозы аналогов соматостатина**

Параметры	Месячная доза пролонгированных препаратов октреотида		
	20 мг (n=33)	30 мг (n=11)	40 мг (n=31)
Возраст пациентов при первых симптомах акромегалии, годы	46 [34; 51]	38 [26; 52]	44 [32; 49]
Возраст постановки диагноза, годы	52 [43; 59]	42 [28; 60]	48 [40; 55]
Длительность акромегалии, годы	7 [5; 8]	5 [4; 10]	6 [3; 9]
Соотношение микро- и макросоматотропином, n (%)	8/25 (24/76)	2/9 (18/82)	5/26 (16/84)
Другие виды лечения, n (%):	13 (39,4%)	5 (45,5%)	14 (45,2%)
нейрохирургическое	8	3	7
лучевое	3	-	2
нейрохирургическое и лучевое	2	2	5
Базальный уровень ГР в момент диагностики акромегалии, мкЕд/мл	31,9 [8,3;71,0]	28,6 [18,7; 176,0]	49,5 [15,0; 148,0]
Отклонение ИРФ-1 в момент диагностики акромегалии, %	151 [102; 189]	147 [120; 295]	198 [108; 259]
Базальный уровень ГР на фоне лечения аналогами соматостатина, мкЕд/мл	1,47 [1,0-3,8]	3,6 [1,67-6,05]	6,8 [3,7-11,9]
Отклонение ИРФ-1 на фоне лечения аналогами соматостатина, %	-11,5 [-37; 25]	-23 [-63; 87]	65 [-6; 135]
Общая длительность лечения аналогами соматостатина, мес.	25 [10; 50]	12 [5; 24]	47 [35; 58]
Длительность лечения аналогами соматостатина в данной дозе, мес.	22 [7; 49]	3 [1; 13]	30 [23; 45]

прогнозировать необходимую для достижения ремиссии акромегалии дозу аналогов соматостатина.

4. Увеличение дозы Сандостатина ЛАР до 40 мг не сопровождается ростом числа и интенсивности побочных эффектов, что открывает определенные перспективы для эффективного лечения акромегалии большими дозами аналогов соматостатина.

#### Литература

1. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52.
3. Древалъ АВ, Иловайская ИА, Триголосова ИВ, Покрамович ЮГ. Алгоритмы диагностики и лечения акромегалии: методическое пособие для врачей. М.: Перо; 2013. (Dreval' AV, Ilovayskaya IA, Trigolosova IV, Pokramovich YuG. [Algorithms of diagnostics and treatment of acromegaly: A Handbook for Physicians]. Moscow: Pero; 2013. Russian).
4. Мельниченко ГА, Пронин ВС. Современные схемы фармакотерапии акромегалии. *Врач.* 2008;(8):9-13. (Mel'nichenko GA, Pronin VS. [Contemporary schemes for acromegaly therapy]. *Vrach.* 2008;(8):9-13. Russian).
5. Молитвословова НН. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении. *Проблемы эндокринологии.* 2011;(1):46-59. (Molitevsovova NN. [Acromegaly: contemporary achievements in diagnostics and treatment]. *Problemy endokrinologii.* 2011;(1):46-59. Russian).
6. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1509-17.
7. Древалъ АВ, Камынина ТС, Нечаева ОА, Покрамович ЮГ. Московский областной регистр больных акромегалией. *Проблемы эндокринологии.* 2008;(4):27-31. (Dreval' AV, Kamynina TS, Nechaeva OA, Pokramovich YuG. [Moscow Regional Register of the acromegaly patients]. *Problemy endokrinologii.* 2008;(4):27-31. Russian).
8. Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(1):33-9.
9. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4465-73.
10. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Lombardi G. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):579-87.