

Эффективность и безопасность терапии Октреотидом-лонг ФС больных акромегалией

А.В. Древаль, И.В. Триголосова, А.В. Виноградова, Р.С. Тишенина

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

Древаль А.В. – доктор мед. наук, профессор, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Триголосова И.В. – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Виноградова А.В. – врач, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тишенина Р.С. – доктор мед. наук, профессор, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Целью данного исследования было изучить эффективность и безопасность применения Октреотида-лонг ФС у больных акромегалией.

Материал и методы. В исследование включен 41 больной акромегалией (8 больных – впервые выявленная акромегалия, 33 больных до включения в исследование получали терапию другими пролонгированными аналогами соматостатина). Всем больным был назначен Октреотид-лонг ФС одна инъекция в 28 дней. Соматотропный гормон (СТГ), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИРФ-1), глюкоза плазмы натощак и HbA1c оценивались через 3, 6 и 12 мес терапии.

Результаты. У больных впервые выявленной акромегалией уровень СТГ снизился с 12,8 (8,0–82,7) мкМЕ/мл до 6,3 (2,7–9,3) мкМЕ/мл через 3 месяца и до 3,8 (1,6–13,8) мкМЕ/мл через 6 месяцев терапии ($p < 0,05$). Процент увеличения ИРФ-1 также снизился с 231 [150–286]% через 3 мес терапии и до 61 (–27–213)% и до 9,5 (–26–111)% ($p < 0,01$) через 6 мес терапии. При переводе 33-х больных с терапии другими пролонгированными аналогами соматостатина через 3, 6 и 12 мес терапии Октреотидом-Лонг ФС статистически значимого изменения уровня СТГ и ИРФ-1 не произошло. Не было обнаружено ухудшения состояния углеводного обмена у больных акромегалией при переводе на терапию Октреотидом-лонг ФС.

Заключение. Терапия Октреотидом-лонг ФС обеспечивает контроль заболевания у 50% больных впервые выявленной акромегалией. Количество больных с контролируемой стадией не уменьшается при переводе больных акромегалией с терапии другими пролонгированными аналогами соматостатина на терапию Октреотидом-лонг ФС.

Ключевые слова: Октреотид-лонг ФС, акромегалия, ИРФ-1.

Efficiency and safety of Octreotid-Long FS therapy in acromegaly patients

A.V. Dreval', I.V. Trigolossova, A.V. Vinogradova, R.S. Tishenina

Moscow regional research clinical institute of M.F. Vladimirsky

Aim of this study was to investigate efficiency and safety of Octreotid-Long FS in patients with acromegaly.

Materials and methods. 41 patients with acromegaly (8 – de novo and 33 patients after different somatostatin analogs treatment) was treated Octreotid-Long FS one injection in 28 days. Growth hormone (GH), Insulin like Growth Factor 1 (IFG-1), fasting glucose (FG) and HbA1c were assess after 3, 6 and 12 month of therapy.

Results. We found out the decreasing of GH and IGF-1 from 12,8 (8,0–82,7) mU/ml to 3,8 (1,6–13,8) mU/ml ($p < 0,05$) and %IGF-1 increasing (% IGF-1) from 231 (150–286)% to 9,5 (–26–111)% ($p < 0,05$) in 8 de novo acromegalic patients. We also revealed that IGF-1 didn't change and GH decreased after 3 month (33 patients), 6 month (22 patients) and 12 month (8 patients) of Octreotid-Long FS treatment. We didn't observed negative effect of Octreotid-Long FS treatment to carbohydrate metabolism in patients with acromegaly.

Conclusion. The therapy of Octreotid-Long FS leads to induce successful control of GH and IGF-I in 50% de novo patients and didn't change the number of patients with control of acromegaly after another somatostatin analogs treatment. Carbohydrate metabolism also didn't change after Octreotid-Long FS treatment.

Key words: Octreotid-Long FS, acromegaly, IGF-1.



Триголосова Ирина Владимировна – e-mail: trigolossova_ira@mail.ru

Таблица 1. Исходная характеристика обследуемой группы

Параметры	Больные с впервые выявленной акромегалией	Больные акромегалией, получающие терапию АСС
Количество, чел.	8	33
Возраст, лет	66,5 (53,5–71,7)	58,0 (49,5–64,5)
Пол (м/ж)	2/6	3/30
Длительность течения акромегалии, лет	16,0 (7,8–26,3)	13,0 (9,5–21,0)
Хирургическое лечение в анамнезе, чел.	–	11
Лучевая терапия в анамнезе, чел.	–	1
Комбинация хирургического лечения и лучевой терапии, чел.	–	2
Фаза акромегалии (активная/контролируемая), чел.	8/0	17/16
Доза АСС, мг (10/20/30/40)	–	3/11/1/18
Состояние углеводного обмена (СД/РНУО/норма), чел.	5/2/1	6/10/17

Аналоги соматостатина пролонгированного действия (АСС) широко используются для лечения акромегалии [1–9]. Эффективность данных препаратов в качестве первичной или вспомогательной терапии (при отсутствии контроля заболевания после хирургического и/или лучевого лечения) составляет 50–70% [8–11]. В Московской области 67% больных акромегалией получают лечение АСС, причем 40% из них – в качестве первой линии терапии. В настоящее время существует несколько препаратов аналогов соматостатина, в том числе и отечественный аналог – Октреотид-лонг ФС, который активно применяется в лечении больных акромегалией Московской области. В данной статье представлены результаты 12-месячного лечения больных акромегалией аналогом соматостатина пролонгированного действия Октреотидом-лонг ФС.

Цель: оценить эффективность, безопасность и влияние на углеводный обмен терапии Октреотидом-лонг ФС у больных акромегалией.

Материал и методы

В исследование включен 41 больной акромегалией (5 мужчин и 36 женщин), наблюдающихся в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ. Медиана возраста составила 59,0 (50,5–66,0) лет.

Длительность акромегалии определялась с момента появления первых жалоб на изменение внешности.

В исследование включались больные, у которых акромегалия была выявлена впер-

вые, а также больные акромегалией, чувствительные к терапии АСС, у которых длительность лечения составляла не менее 3 мес. Все участники до начала проведения процедур исследования подписывали форму информированного согласия, утвержденную Независимым комитетом по этике МОНИКИ. Длительность исследования составила 12 мес.

Исходная характеристика обследуемой группы представлена в табл. 1.

Всем больным (за исключением больных с ранее диагностированным вторичным сахарным диабетом (СД) или с уровнем гликемии более 7 ммоль/л не менее чем в двух исследованиях) на первом визите проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), в ходе которого определялись уровень соматотропного гормона (СТГ), инсулина и глюкозы в пробах крови, которые забираются каждые 30 мин в течение двух часов. Уровень инсулиноподобного ростового фактора 1 типа (ИРФ-1) определялся натошак.

Активность акромегалии оценивалась на основании критериев Международного консенсуса 2009 г. [12]. Диагноз акромегалии у больных без СД подтверждался при превышении уровня ИРФ-1 поло-возрастной нормы, а также отсутствии снижения уровня СТГ в ПГТТ ниже 2,7 мкЕд/мл.

Диагноз акромегалии у больных СД подтверждался при превышении уровня ИРФ-1 поло-возрастной нормы, а также если базальный уровень СТГ превышал 6,8 мкЕд/мл.

Если больной акромегалией получал лечение другими АСС, критерием активности заболевания являлось превышение уровня

ИРФ-1 поло-возрастной нормы, а также базальный уровень СТГ выше 6,8 мкЕд/мл.

Акромегалия считалась контролируемой (фаза ремиссии) при наличии нормальных значений СТГ и ИРФ-1 и неконтролируемой (активной) – при превышении уровня хотя бы одного из этих показателей.

Всем больным на первом визите назначался Октреотид-лонг ФС (октреотид пролонгированного действия в биodeградирующих микросферах), производство компании “Ф-Синтез”, Россия. Доза препарата определялась исходя из первичной характеристики больного: больным с впервые выявленной акромегалией был назначен Октреотид-лонг ФС 20 мг, больным с активной акромегалией, получающим терапию другими АСС (Сандостатином ЛАР и Октреотидом-депо), был назначен Октреотид-лонг ФС в прежней дозе.

Эффективность терапии оценивалась на основании динамики уровня ИРФ-1 и базального уровня СТГ через 3, 6 и 12 мес терапии.

Влияние терапии Октреотидом-лонг ФС на углеводный обмен у больных вторичным СД оценивалось по динамике уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) и уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), а у больных без нарушений углеводного обмена и с ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО) – по результатам гликемии и инсулинемии в ПГТТ. Диагнозы РНУО (нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или нарушенная гликемия натощак (НГН)) и СД определялись в соответствии с рекомендациями ВОЗ [13].

Для исследования уровня СТГ использовался метод планшетного двухслойного иммунорадиометрического анализа (сэндвич-ИФА) с помощью тест-системы производства фирмы Immunotech A Beckman coulter company (Франция).

Глюкоза плазмы исследовалась на биохимическом анализаторе Hitachi 912, Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария–Германия.

Инсулин и ИРФ-1 определяли радиоиммунометрическим методом с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия).

Оценка переносимости и безопасности препарата проводилась на протяжении все-

го исследования на основании изучения частоты возникновения нежелательных явлений и побочных реакций (наличие диспепсических явлений, аллергических, гипогликемических реакций).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 20.0 для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, а также целых значений (n) и процента (%). Для сравнения парных количественных показателей использовался критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95%-ный уровень значимости).

Результаты

У двух из 8 (25%) больных с впервые выявленной акромегалией уровень ИРФ-1 и базальный уровень СТГ нормализовались через 3 мес терапии Октреотидом-лонг ФС. У 4 (50%) из 8 больных через 6 мес терапии была достигнута контролируемая фаза акромегалии.

Уровень СТГ снизился с 12,8 (8,0–82,7) мкМЕ/мл до 6,3 (2,7–9,3) мкМЕ/мл через 3 мес и 3,8 (1,6–13,8) мкМЕ/мл через 6 мес терапии ($p < 0,05$). Процент превышения нормы ИРФ-1 также статистически значимо снизился через 3 мес терапии с 231 (150–286)% до 61 (–27–213)%, а через 6 мес терапии – до 9,5 (–26–111)% ($p < 0,01$). Эти результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности Октреотида-лонг ФС с эффективностью других пролонгированных АСС в качестве первой линии терапии по данным международных исследований [8–11].

Различные нарушения углеводного обмена наблюдались у 7 из 8 больных (5 больных с ранее выявленным СД, 2 больных с РНУО). На фоне лечения Октреотидом-лонг ФС через 3 мес у двух больных СД отмечено увеличение уровня гликированного гемоглобина (с 10,6 до 11,5% и с 6,8 до 7,6%), у одного больного сахарным диабетом – снижение данного показателя (с 11 до 9,7%). У одного больного РНУО трансформировалось в СД, у одного больного изменений не произошло. У больного с нормогликемией

Таблица 2. Динамика СТГ и ИРФ-1 у больных акромегалией на фоне терапии Октреотидом-лонг ФС (22 больных)

Показатель	Исходно до терапии Октреотидом-лонг ФС	Через 3 мес терапии Октреотидом-лонг ФС	Через 6 мес терапии Октреотидом-лонг ФС
СТГ базальный, мкМЕ/мл	4,5 (3,4–8,3)	4,1 (2,0–7,5)	2,8 (1,3–6,0)*
Процент увеличения ИРФ-1, %	7,3 (–22,4–115,9)	12,4 (–21,8–57,4)	–1,9 (–22,0–34,7)
Контролируемая фаза акромегалии, чел. (%)	11 (50%)	13 (59%)	15 (68%)
Доза препарата, мг	40 (20–40)	40 (20–40)	40 (20–40)
ГПН, ммоль/л	6,0 (5,6–7,4)	6,2 (5,5–7,3)	6,0 (5,5–7,0)
Инсулин, пмоль/л	33 (14,4–88,0)	42 (22,0–55,7)	47,2 (20,6–84,1)
HbA1c, %	6,1 (5,8–6,4)	6,6 (6,2–7,0)	6,3 (5,9–7,3)

* $p < 0,05$ **Таблица 3.** Динамика СТГ и ИРФ-1 у больных акромегалией на фоне терапии Октреотидом-лонг ФС (10 больных)

Показатель	Исходно до терапии Октреотидом-лонг ФС	Через 6 мес терапии Октреотидом-лонг ФС	Через 12 мес терапии Октреотидом-лонг ФС
СТГ базальный, мкМЕ/мл	3,7 (2,5–8,8)	3,4 (1,4–6,2)	1,7 (1,1–3,4)*
Процент увеличения ИРФ-1, %	25,8 (–31,7–131)	–16,1 (–25,3–26,5)	36,1 (–8,6–144)
Контролируемая фаза акромегалии, чел. (%)	5 (50%)	7 (70%)	5 (50%)
ГПН, ммоль/л	5,8 (5,4–6,3)	6,3 (5,5–6,8)	6,2 (5,1–9,4)
Инсулин, пмоль/л	39 (14,7–72,0)	38,7 (31,5–60,2)	66,2 (33,6–92,5)*
HbA1c, %	6,1 (5,7–6,4)	6,2 (5,8–7,1)	6,1 (5,7–7,3)
НОМА	1,7 (0,5–2,9)		2,6 (1,0–3,2)

* $p < 0,05$

через 6 мес терапии в ходе ПГТТ был диагностирован СД. Эти данные не указывают на диабетогенное действие препарата, так как в нашем случае невозможно исключить неблагоприятное влияние гиперпродукции СТГ/ИРФ-1 на углеводный обмен.

Тридцать три больных до начала исследования получали терапию АСС (Сандостатин ЛАР, Октреотид-депо). Через 3 мес терапии Октреотидом лонг-ФС в прежней дозе количество больных с контролируемой фазой акромегалии практически не изменилось: увеличилось с 52 до 58%. Базальный уровень СТГ и процент увеличения ИРФ-1 (%ИРФ-1) не изменились и составляли: СТГ – 4,0 (2,9–9,0) мкЕд/мл и %ИРФ-1 – –9,5 (–31,5–22,9)% – до перевода на терапию Октреотидом-лонг ФС и 4,4 (1,9–7,7) мкЕд/мл и 0,6 (–32,3–51,6)% соответственно через 3 мес терапии.

Динамика показателей СТГ, %ИРФ-1 и показателей углеводного обмена через 3 и 6 мес после перевода с терапии другими АСС на терапию Октреотидом-лонг ФС у 22 из 33 больных представлена в табл. 2.

Количество больных с контролируемой фазой акромегалии после назначения Октреотида-лонг ФС увеличилось через 3 мес с 50 до 59%, через 6 мес – до 68%. Отмечено снижение уровня СТГ ($p < 0,05$) и %ИРФ-1 как через 3, так и через 6 мес терапии.

У 10 из 33 больных, находящихся на терапии другими АСС, эффективность перевода на терапию Октреотидом-лонг ФС оценена через 6 и 12 мес терапии. Количество больных с контролируемой фазой акромегалии через 12 мес терапии не изменилось и составило 50%, уровень СТГ снизился с 3,7 (2,5–8,8) мкМЕ/мл до 1,7 (1,1–3,4) мкМЕ/мл ($p < 0,05$), %ИРФ-1 статистически значимо не изменился (табл. 3), что указывает на сопоставимую эффективность терапии Октреотидом-лонг ФС по сравнению с другими АСС.

Не было отмечено отрицательного влияния терапии Октреотидом-лонг ФС на уровень ГПН и HbA1c по сравнению с другими препаратами как через 3 и 6 мес, так и через 12 мес терапии (см. табл. 2, 3).

При оценке самочувствия больных на фоне терапии Октреотидом-лонг ФС 9 больных

из 33 ранее получавших терапию АСС и все больные впервые выявленной акромегалией отметили улучшение самочувствия, проявляющееся в снижении интенсивности головных болей, отечности, потливости, слабости. У 2 больных наблюдалось ухудшение самочувствия, характеризующееся усилением отечности, потливости и слабости. У 22 больных изменения самочувствия не произошло.

Из 33 больных, ранее получавших другие АСС, при переводе на терапию Октреотидом-лонг ФС 7 человек отмечали появление спастических болей в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул. Подобные жалобы предъявляли 4 больных впервые выявленной акромегалией. Вышеуказанные проявления связаны с подавлением секреторной активности поджелудочной железы в первые сутки после инъекции препарата и, как правило, носят обратимый характер. Данные явления наблюдались от нескольких часов до 3 сут и через 1–3 мес терапии не беспокоили.

Выводы

1. У больных с впервые выявленной акромегалией на фоне терапии Октреотидом-лонг ФС через 6 мес терапии отмечалось снижение процента превышения нормы ИРФ-1 с 231 (150–286)% до 9,5 (–26–111)% и базального уровня СТГ с 12,8 (8,0–82,7) мкМЕ/мл до 3,8 (1,6–13,8) мкМЕ/мл ($p = 0,01$), что свидетельствует о значимой эффективности терапии Октреотидом-лонг ФС, сравнимой с эффективностью других пролонгированных аналогов соматостатина.

2. При переводе больных с терапии другими аналогами соматостатина на терапию Октреотидом-лонг ФС не было отмечено увеличения показателей ИРФ-1 и СТГ, количество больных с контролируемой фазой акромегалии не изменилось.

3. Состояние углеводного обмена не ухудшилось на фоне терапии Октреотидом-лонг ФС как через 3 и 6 мес, так и через 12 мес терапии.

Список литературы

1. Древаль А.В., Триголосова И.В., Виноградова А.В., Иловайская И.А. Распространенность сахарного диабета среди больных акромегалией. Пробл. эндокринол. 2012; 3: 9–11.
2. Виноградова А.В., Перфильев А.В., Триголосова И.В., Иловайская И.А. Эффективность лечения акромегалии Сандостатином ЛАР в дозах 10–40 мг. Фарматека. 2011; 11: 75–79.
3. Древаль А.В., Камынина Т.С., Нечаева О.А., Покрамович Ю.Г. Московский областной регистр акромегалии. Пробл. эндокринол. 2008; 4: 27–31.
4. Древаль А.В., Виноградова А.В., Триголосова И.В. и др. Распространенность сахарного диабета среди больных акромегалией. Пробл. эндокринол. 2012; 3: 9–11.
5. Dreval A., Trigolosova I., Vinogradova A., Ilovayskaya I. Prevalence of diabetes mellitus among acromegaly patients. Abstracts of the 15th Congress of the European Neuroendocrine Association, Wien, 22–25 September 2012. P. 40.
6. Dreval A.V., Agaltsov M.V., Trigolosova I.V. Influence long-acting somatostatin analogue on sleep apnea in acromegaly patients (case report) 14th Congress of the European Neuroendocrine Association, Liege, Belgium, 22–25 September 2010.
7. Dreval A., Trigolosova I., Vinogradova A., Ilovayskaya I. Features of glucose metabolism in acromegalic patients in active stage ENDO 2011, Boston, USA, June 4–7, 2011. Endocr. Rev. 2011; 32: 3–272.
8. Colao A., Auriemma R.S., Galdiero M. et al. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94: 3746–3756.
9. Attanasio R., Baldelli R., Pivonello R. et al. Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 5258–5265.
10. Ayuk J., Stewart S.E., Stewart P.M., Sheppard M.C. Efficacy of Sandostatin LAR (long-acting somatostatin analogue) is similar in patients with untreated acromegaly and in those previously treated with surgery and/or radiotherapy. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2004; 60: 375–381.
11. Carlsen S.M., Lund-Johansen M., Schreiner T. et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93: 2984–2990.
12. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94 (5): 1509–1517.
13. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Geneva, W.H.O. 1999.