

Современные схемы медикаментозного лечения акромегалии

В.С. Пронин^{✉1}, ORCID: 0000-0001-5045-798X, e-mail: vspronin@yandex.ru
Е.В. Пронин², ORCID: 0000-0001-6094-3623

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1

² Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

Резюме

Сохраняющаяся сложность курации акромегалии обусловлена запоздалым характером диагностики, множественностью патоморфологических вариантов ГР-секретирующих аденом, преимущественным наличием осложненных форм заболевания, а также отсутствием дифференцированного подхода при выборе лечебной стратегии.

В настоящее время, когда появилось много разнонаправленных лечебных средств, позволяющих добиться целевых значений в зависимости от специфики патоморфологического строения опухолевой ткани, основная проблема заключается в создании адекватных алгоритмов, обеспечивающих скорейшее достижение и поддержание биохимической ремиссии. В связи с совершенствованием хирургического пособия медикаментозная терапия акромегалии, как правило, используется в качестве второй линии лечения, назначаемой при сохраняющейся активности заболевания после нерадикальной аденомэктомии. С внедрением в широкую клиническую практику пролонгированных аналогов соматостатина, преимущественно влияющих на 2-й октреотид, ланреотид или 5-й (пасиреотид) подтип соматостатиновых рецепторов, селективных агонистов дофамина (каберголин), а также антагонистов рецептора гормона роста (пегвисомант), пациенты получили большие возможности для достижения стойкого биохимического контроля акромегалии независимо от секреторной активности и рецепторного фенотипа опухолевой ткани.

В работе указаны механизмы действия и характеристики наиболее распространенных фармакологических препаратов, а также показания для их использования в комплексном лечении акромегалии. Обсуждается тема лечебного пособия при резистентности к аналогам соматостатина 1-й генерации. Представлены результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований относительно эффективности и безопасности аналогов соматостатина, а также современные международные рекомендации оптимальных схем лечебного пособия при акромегалии. Подчеркнута необходимость разработки дифференцированного подхода к лечению с учетом клинико-патоморфологических особенностей соматотропином и индивидуальной чувствительности пациентов к используемым медикаментам.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозное лечение, аналоги соматостатина, индивидуальная чувствительность

Для цитирования: Пронин В.С., Пронин Е.В. Современные схемы медикаментозного лечения акромегалии. *Медицинский совет.* 2019;(21):198-205. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-198-205.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern methods of medical treatment of acromegaly

Vyacheslav S. Pronin^{✉1}, ORCID: 0000-0001-5045-798X, e-mail: vspronin@yandex.ru
Eugenii V. Pronin², ORCID: 0000-0001-6094-3623

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Endocrinology Dispensary; 37, b. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

Abstract

The continuing difficulty of treatment of acromegaly depends on: late diagnosis of the disease, the multiplicity of pathological variants of GH-secreting adenomas, the presence of complicated forms of the disease, and the lack of differentiated approach when choosing a treatment strategy.

At the present time, when there are many divergent therapeutic tools to achieve the target values depending on the specific structure of the pathological tumor tissue, the main problem lies in the establishment of adequate algorithms to ensure prompt achievement and maintenance of biochemical remission. Due to the improvement of surgical aids medical therapy for acromegaly is generally used as a second line treatment, assignable at continuing disease activity after non-radical adenomectomy). With the introduction of prolonged analogs of somatostatin, mostly affecting the 2nd (octreotide, lanreotide), or 5th (pasireotide) subtypes of the somatostatin receptors, selective dopamine agonists (cabergoline), and growth hormone receptor antagonist (pegvisomant) into wide clinical practice patients received a great opportunity to achieve a stable biochemical control of acromegaly regardless of secretory activity and receptor phenotype of the tumor tissue.

The present paper reveals the mechanisms of action and the characteristics of the most common pharmacological agents, as well as the indications for their use in the combined treatment of acromegaly. It discusses the topic of therapeutic benefit with resistance to somatostatin analogues of the 1st generation. The results of a multicenter randomized clinical trials on the effectiveness and safety of somatostatin analogs, as well as current international recommendations of optimal schemes of therapeutic benefit in acromegaly are also presented here. It stressed the need for a differentiated approach to the treatment based on the clinical and pathological features of somatotropinoms and the individual sensitivity of patients to drugs used.

Keywords: acromegaly, medical treatment, somatostatin analogues, individual sensitivity

For citation: Pronin V.S., Pronin E.V. Modern methods of medical treatment of acromegaly. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(21):198-205. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-198-205.

Conflict of interest: The authors declare of no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия является тяжелым инвалидизирующим полиорганным заболеванием, обусловленным длительным негативным воздействием на организм избыточных концентраций гормона роста (ГР) и гормона посредника – инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I), приводящих к развитию широкого спектра соматических, системных и обменных нарушений, способствующих ранней утрате работоспособности и преждевременной смерти пациентов. Доминирующей причиной акромегалии является мутагенное образование моноклональных ГР-секретирующих аденом, отличающихся по патоморфологическому строению, выраженности гормональной и пролиферативной активности, рецепторному фенотипу, а также чувствительности к предлагаемому лечебному пособию [1].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность патологии по обращаемости в разных странах колеблется от 28 до 137 случаев на 1 млн жителей. Пик sporadic формы заболевания приходится на средний возраст (45–60 лет), женщины заболевают несколько чаще, чем мужчины (61%). Доказана связь заболевания с экологическими условиями проживания. Согласно данным итальянского регистра, в отдельных регионах страны с минимальной или крайне высокой загрязненностью распространенность акромегалии колебалась от 26 до 210 больных на 1 млн жителей. Средний временной промежуток от появления первых симптомов до диагностики заболевания колеблется от 3 до 15 лет и определяется возрастом дебюта, интенсивностью гормональной секреции, выраженностью соматических проявлений, а также качеством диспансерного обследования и уровнем врачебной квалификации. В связи с запоздалой диагностикой у пациентов, как правило, выявляется макроаденома гипофиза с экстраселлярным ростом [2–4].

Акромегалия отличается поступательным характером формирования системных и обменных нарушений, которые зачастую носят необратимый характер. При отсутствии адекватного лечения заболевание отличается высокими показателями морбидности и преждевременной летальности, связанной с развитием сердечно-сосудистых, респираторных, метаболических и неопластических нарушений. Несмотря на постоянное совершенствование способов лечения, смертность больных акромегалией остается высокой, в 2–4 раза превышая популяционные значения. По данным разных авторов, к независимым предикторам преждевременной смерти относят кардиоваскулярные нарушения, артериальную гипертензию, сахарный диабет, сохраняющиеся, несмотря на проводимое лечение, высокие уровни ГР и ИРФ-I, большую продолжительность активной стадии, пожилой возраст пациентов [5, 6].

Сохраняющаяся сложность курации данной патологии обусловлена запоздалым характером диагностики, множественностью патоморфологических вариантов ГР-секретирующих аденом, преимущественным наличием осложненных форм заболевания, а также отсутствием дифференцированного подхода при выборе лечебной стратегии. Лечение заболевания направлено на нормализацию уров-

ней ГР и ИРФ-I, удаление или контроль опухолевой массы (без повреждения функции гипофиза), снижение выраженности осложнений, повышение качества жизни и снижение летальности. В свете современных требований приоритетной целью лечения акромегалии является скорейшее достижение клинко-биохимической ремиссии как обязательного условия для повышения качества и продолжительности жизни пациентов. Доказано, что достижение и поддержание клинко-биохимической ремиссии, адекватная коррекция имеющихся органных и обменных нарушений способствуют существенному улучшению качества жизни и увеличению выживаемости пациентов [7–9].

К современным методам лечения акромегалии относятся эндоскопическая аденомэктомия трансназальным транссфеноидальным доступом, медикаментозная терапия и лучевое лечение. Согласно последним международным рекомендациям, селективная аденомэктомия является первой линией лечения, поскольку в случае радикального удаления опухоли гипофиза у больных акромегалией очень быстро наступает нормализация уровней ГР и ИРФ-I, что сопровождается существенным улучшением их самочувствия и регрессом клинических проявлений заболевания. По данным метаанализа, послеоперационная биохимическая ремиссия акромегалии наблюдается при микроаденоме в 75–80% случаев, при макроаденоме: интраселлярной – в 74%; параселлярной (или в сторону сфеноидального синуса) – в 42%; с супраселлярным ростом (без зрительных нарушений) – в 45%; с супраселлярным ростом и нарушением зрительных функций – в 33%; при гигантской аденоме – в 10% случаев [10, 11].

Что касается медикаментозной терапии акромегалии, то в связи с совершенствованием и распространением хирургического пособия она преимущественно применяется в качестве второй линии лечения, назначаемой при сохраняющейся активности заболевания после неадекватной аденомэктомии. Список лекарственных препаратов, контролирующих избыточную секрецию и биологическое действие ГР, включает аналоги соматостатина 1-й (АС1) (октреотид, ланреотид) и 2-й (АС2) (пасиреотид) генерации, селективный агонист дофамина (каберголин), а также антагонист рецепторов к гормону роста (пегвисомант). При недостаточной эффективности практикуется комбинированная лекарственная терапия. Пролонгированные формы АС в качестве первичного метода лечения рекомендуют в тех случаях, когда отсутствуют прямые показания к операции (хиазмальный или диафрагмальный синдромы), имеются противопоказания к проведению нейрохирургического вмешательства (невозможность интубации, непереносимость наркоза, выраженные кардиоваскулярные и респираторные нарушения) или при отказе пациента от операции [12].

Из существующих средств медикаментозного контроля наибольшей распространенностью пользуются пролонгированные формы октреотида и ланреотида, в течение длительного времени успешно используемые при акромегалии в качестве первичной или вторичной лекарственной терапии. Если коснуться истории вопроса, то начало для разработки нового класса лекарственных средств

было положено в 1972 г. благодаря открытию соматостатина человека, представляющего собой циклический пептид, состоящий из 14 аминокислот с одной дисульфидной связью. Последующие исследования доказали его способность подавлять базальную и стимулированную секрецию ГР, в меньшей степени ТТГ, АКТГ, пролактина, ингибировать продукцию глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, холецистокинина. В 1973 г. Hall с соавт. обнаружили, что соматостатин может эффективно снижать уровень ГР у больных акромегалией. Биологический эффект соматостатина реализуется через набор специфических рецепторов, ассоциированных с нуклеотидрегуляторным G_i -белком. Механизмы передачи гормонального сигнала в соматостатиновых рецепторах (ССР) в последние годы интенсивно изучаются. В результате образования комплекса соматостатина с внеклеточным доменом специфического рецептора его трансмембранные и внутриклеточные домены меняют свою конфигурацию, приобретая, таким образом, способность взаимодействовать с ингибирующим нуклеотидрегуляторным G_i -белком, тормозящим превращение гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозиндифосфат (ГДФ). В дальнейшем происходит диссоциация G_i -комплекса, приводящая к ингибированию каталитической субъединицы рецептора. Блокирование активности аденилатциклазы приводит к «открытию» калиевых каналов, что способствует повышению концентрации ионов калия в цитоплазме, поляризации клеточной мембраны и блокированию внутриклеточного доступа ионов кальция. Результатом такого взаимодействия является уменьшение внутриклеточного содержания цАМФ и концентрации Ca^{2+} , что в итоге приводит к снижению синтеза и скорости секреции ГР. К настоящему времени выявлено 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (ССР), которые экспрессированы в различных органах и тканях. В гипофизе преимущественно представлены 2-й и 5-й подтипы, в меньшей степени 1, 3 и 4-й подтипы [13–15].

Помимо антисекреторного действия, нативный соматостатин ингибирует пролиферацию гормональнозависимых как нормальных, так и опухолевых клеток путем приостановки клеточного цикла, индукции апоптоза, снижения продукции ростовых факторов и блокирования ангиогенеза. Отмечено, что активация 1, 2, 4 и 5-го лигандов вызывает остановку клеточного цикла, тогда как воздействие на 2-й и 3-й лиганды стимулирует процесс апоптоза. Ингибирование ангиогенеза может осуществляться как прямо – путем задержки роста эндотелиальных клеток, так и опосредованно – путем подавления продукции фактора роста эндотелия сосудов [16].

Поскольку возможность клинического использования нативного соматостатина ограничена коротким периодом его полужизни (менее 3 минут), то дальнейшее развитие этого лечебного направления было направлено на создание синтетических аналогов соматостатина, обладавших значительной степенью устойчивости к ферментативному расщеплению, а следовательно, более выраженным и продолжительным терапевтическим действием. В 1982 г. был синтезирован первый АС – октреотид, который уже с 1988 г. стал эффективно применяться при

лечении акромегалии в качестве короткодействующего препарата с 3-кратным ежедневным п/к введением. В 1995 г. в клиническую практику была внедрена пролонгированная форма октреотида (октреотид ЛАР) с сохранением терапевтической концентрации активного вещества в крови в течение 28 дней. Увеличение продолжительности супрессивного действия на секрецию ГР достигалось путем включения октреотида в микросферы, состоящие из особого поли-DL-лактид-когликолид-глюкозного полимера, обеспечивающего постепенное высвобождение препарата из внутримышечного депо. К октреотид-содержащим препаратам, зарегистрированным в настоящее время в РФ, относятся оригинальный препарат Сандостатин ЛАР и дженерики Октреотид-Депо и Октреотид-Лонг. Согласно предложенному алгоритму, октреотид длительного высвобождения назначают в/м в стартовой дозе 20 мг/28 дней. Через 3 месяца лечения в зависимости от динамики уровня ИРФ-I дозу препарата либо увеличивают до 30 мг, либо уменьшают до 10 мг с прежней частотой введения. Результаты многолетнего использования пролонгированных лекарственных форм октреотида убедительно доказали, что препараты способствуют снижению содержания ИРФ-I у 67–75% больных, а также статистически значимому уменьшению размеров аденомы гипофиза примерно у 75% больных [17].

Вторым активно используемым синтетическим октапептидным аналогом природного соматостатина является ланреотид, который, подобно соматостатину, является ингибитором ряда эндокринных, нейроэндокринных, экзокринных и паракринных механизмов. Благодаря своему химическому составу ланреотид принципиально отличается от октреотида. Введение в структуру соединения D-триптофана существенно увеличило стабильность, а D-аланина – избирательность действия молекулы. Первая лекарственная форма ланреотида (Соматулин) стала использоваться в клинической практике с 1995 г. Для пролонгации действия ланреотид был инкапсулирован в специальные биополимерные микросферы из кополимера полилактид-гликолида методом микрокапсулирования, что обуславливало особенность фармакокинетики. Препарат вводился в/м 1 раз в 7–14 дней.

В 2001 г. появилась оригинальная лекарственная форма пролонгированного ланреотида – Ланреотид Аутожель (Соматулин® Аутожель®) 120 мг, представляющая перенасыщенный водный раствор ланреотида и молекул воды с образованием геля. После однократной инъекции фармакологически эффективная концентрация ланреотида сохраняется более 28 дней. Популяционное исследование фармакокинетики продленного ланреотида подтвердило возможность использования препарата в дозе 120 мг с увеличенными интервалами до 56 дней.

К достоинствам препарата относятся отсутствие фармакологического носителя, большая длительность действия (до 56 дней) за счет медленной диффузии кристаллов из подкожного депо, равномерность фармакокинетического профиля с отсутствием первоначальных пиков гиперконцентрации, наличие готовой к применению лекарственной формы, малый объем вводимого вещества

и подкожный способ введения. Все это обеспечивает не только стабильный лечебный эффект, но и комфорт для пациентов. При этом простота инъекций исключает необходимость привлечения квалифицированного персонала и позволяет вводить препарат в домашних условиях самостоятельно или с помощью близких. Положительным отличием препарата Соматулин® Аутожель® также является возможность (по показаниям) увеличения интервала между инъекциями до 8 недель, что, безусловно, повышает степень свободы и качество жизни больных. Помимо акромегалии, убедительно доказана эффективность использования препарата при метастатических гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолях [18–20].

Соматулин® Аутожель® отличается хорошей переносимостью. Из побочных эффектов наблюдались диарея (37%), боли в животе (19%). Обычно эти симптомы сохраняются в течение короткого периода времени и уменьшаются по мере продолжения терапии. Были зарегистрированы камни в желчном пузыре в отсутствие клинической симптоматики, застой желчи, расширение желчного протока, что обусловлено снижением моторики желчевыводящих путей. В незначительном числе случаев наблюдались боли и высыпания в месте инъекции. Значимых нарушений со стороны жирового и углеводного обмена у большинства пациентов на фоне лечения Ланреотидом Аутожелем не обнаружено, за исключением относительно малой группы больных с небольшим нарушением гликемического контроля [21].

К настоящему времени убедительно доказано, что использование АС1 в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии в избирательной выборке способствует скорому достижению биохимической ремиссии и уменьшению объема опухолевой ткани. Так, в многоцентровом международном клиническом исследовании PRIMARYS (2016) оценивалась клиническая эффективность 12-месячного приема препарата Ланреотид Аутожель (120 мг каждые 4 недели) у 90 пациентов в качестве первичной медикаментозной терапии. Помимо биохимических параметров, использовались опросники для пациентов по выраженности клинических симптомов и качеству жизни. В ходе исследования было продемонстрировано уменьшение объема опухоли на 20% и более у 75% пациентов при применении препарата Соматулин Аутожель, а также быстрое и устойчивое снижение уровней ГР и ИРФ-I на 71 и 57% соответственно. Отмечено, что клиническое улучшение наблюдалось у пациентов в период от 12-й до 48-й недели лечения. Несмотря на то что полный биохимический контроль был достигнут только у 34% больных, однако, по данным опросников, уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания и субъективное улучшение наблюдались у всех пациентов, но в большей степени качество жизни повысилось в группе биохимического контроля. Авторы подчеркивают, что первичное лечение препаратом Соматулин Аутожель в максимально допустимой дозе (120 мг/28 дней) у пациентов с ГР-секретирующими макроаденомами гипофиза обеспечивает скорое и устойчивое снижение опухолевого объема, уровней ГР и ИРФ-I, а также клинических проявлений с повышением качества жизни [22, 23].

В работе S. Khaïri и соавт. в 2017 г. также было отмечено, что продолжительное 8-летнее лечение больных акромегалией препаратом Соматулин Аутожель обеспечивало стойкое поддержание биохимической ремиссии, уменьшение объема опухоли, снижение выраженности осложнений и повышение качества жизни [24].

В 2017 г. был опубликован отчет американских ученых о результатах 2-летнего использования Ланреотида Депо у 241 пациента, включенного в SODA-регистр (Somatuline® Depot for Acromegaly). В итоге мультицентрового наблюдательного исследования было показано, что на фоне лечения Ланреотидом Депо нормализация уровня ИРФ-I через 12 месяцев лечения была достигнута у 71%, а через 24 месяца – у 74% больных. Снижение уровня ГР менее 2,5 нг/мл наблюдалось у 83 и 80% через 12 и 24 месяца лечения соответственно. Нормализация обоих биохимических показателей зарегистрирована у 51,7 и 42,9% больных соответственно. Авторами отмечена клиническая эффективность, хорошая толерантность и переносимость препарата [25]. Эти отзывы согласуются с результатами проведенного в Польше открытого проспективного мультицентрового исследования, посвященного оценке предпочтительности для пациентов использования препарата Ланреотид Аутожель по сравнению с другими АС. Было отмечено, что клиническое использование препарата Ланреотид Аутожель имело «полную или частичную» предпочтительность у 95,1% больных по критериям клинической эффективности, простоты и безопасности введения [26].

Потенциальная возможность препарата сокращать частоту проводимых инъекций была изучена в клиническом исследовании «LEAD», в ходе которого была принята попытка оценить возможность перевода больных акромегалией с препарата октреотид ЛАР (в дозе 10–20 мг/28 дней) на Ланреотид Аутожель 120 мг с увеличенными межинъекционными интервалами. Как показали результаты, из 107 включенных в исследование пациентов, ранее получавших октреотид ЛАР в ежемесячной дозе 10–20 мг/28 дней и переведенных на Ланреотид Аутожель, у 88,7% сохранялся нормальный уровень ИРФ-I через 24 недели лечения с 6- и 8-недельными интервалами. У 90% больных уровень ГР через 24 и 48 недель был менее 2,5 нг/мл. По итогам исследования большинство пациентов предпочло в дальнейшем использовать Ланреотид Аутожель 120 мг каждые 6 или 8 недель вместо приема октреотида ЛАР каждые 4 недели [27].

Анализируя результативность клинического использования АС1, нельзя обойти тему частичной или полной резистентности к препаратам. Следует отметить, что клиническая эффективность при назначении АС1 в немалой степени зависит от особенностей рецепторного фенотипа опухолевых клеток. Как показали лабораторные исследования, аналоги соматостатина 1-й генерации преимущественно связываются со 2-м и в меньшей степени с 5-м подтипами ССР, контролирующими секрецию ГР. Клетки ГР-секретирующих аденом гипофиза также преимущественно экспрессируют 2-й и 5-й подтипы ССР, аффинность к которым может отличаться в различных морфологических типах опухолей. Так, в клетках густо гранулиро-

ванных аденом выше относительная экспрессия 2-го подтипа ССР, тогда как в слабо гранулированных аденомах больше представленность 5-го подтипа ССР. Установлено, что ССР кодируются генами, расположенными на различных хромосомах: ген рецептора 1-го подтипа локализуется на 14-й хромосоме, 2-го подтипа – на 17-й, 3-го подтипа – на 22-й, 4-го подтипа – на 20-й и 5-го подтипа – на 16-й хромосоме. Это указывает на то, что точечные генные мутации способны изменять видовую структуру рецепторного аппарата клеток и, соответственно, их чувствительность как к нативному, так и ятрогенному соматостатину [28–30]. По мнению Pisarek с соавт., наблюдаемая большая вариабельность экспрессии отдельных подтипов ССР свидетельствует, прежде всего, о том, что соматотропиномы представляют собой разнородную группу гипофизарных опухолей с различной рецепторной архитектурой. Поэтому представляется важным попытаться предварительно определить индивидуальный рецепторный профиль для каждой опухоли для того, чтобы выработать адекватную лечебную стратегию [31].

Выявленные при иммуногистохимическом исследовании измененные соотношения между 2-м и 5-м подтипами ССР ГР-секретирующих аденом лежат в основе феномена чувствительности или резистентности к используемым формам АС. Как показывает клиническая практика, хорошая и стабильная чувствительность к АС1 наблюдается примерно у 40–50% больных акромегалией, в остальных случаях фиксируется либо частичная, либо полная резистентность. Поэтому в связи с реальными особенностями рецепторного фенотипа в различных опухолях гипофиза оптимальной терапевтической нишей для АС1 являются наиболее часто встречающиеся густо гранулированные аденомы, отличающиеся наибольшей чувствительностью к этим препаратам [32].

Несмотря на то что в клинических исследованиях АС1 обеспечивают нормализацию уровней ГР и ИРФ-1 примерно у 50–65%, в реальной жизни эффективность при их использовании ниже, поскольку биохимический контроль достигался у менее чем 50% больных. При этом следует отметить, что определенная группа пациентов, не достигшая биохимического контроля, не являлась полностью резистентной, поскольку у некоторых наблюдалось достоверное (более 50%) снижение уровней ГР и ИРФ-1. Современные руководства рекомендуют оптимизацию дозы АС1 у частично резистентных пациентов до подключения других лечебных процедур. Данные рекомендации основаны на результатах клинического исследования, в которых титрация дозы выше обычных режимов способствует улучшению биохимического контроля акромегалии. В работе A. Giustina с соавт. (2017) была проведена оценка эффективности и безопасности Ланреотида Аутожеля в 2 режимах (120 мг/21 день и 180 мг/28 дней). Проведенное рандомизированное исследование показало, что увеличение дозы или частоты инъекций способствовало нормализации уровня ИРФ-1 примерно у 30% больных с частичной резистентностью. При этом наибольшей эффективностью обладал режим увеличения дозы, чем снижения межинъекционных интервалов [33].

В работе M. Puig-Domingo с соавт. (2016) в случаях недостаточной эффективности использования монотерапии препаратом Ланреотид Аутожелль рекомендуется сочетание препарата с каберголином или пегвисомантом. Как резюмируют авторы, биохимический контроль на препаратах Ланреотид Аутожелль и Каберголин наблюдался в 48% случаев, тогда как комбинация Ланреотид Аутожелль и Пегвисомант способствовала нормализации уровня ИРФ-1 в 70% случаев [34].

Тем не менее наличие феномена резистентности и ограничение терапевтических возможностей АС1 активизировало дальнейшие научные изыскания и способствовало созданию новой мультирецепторной лекарственной формы АС – пасиреотида, открывшего список аналогов соматостатина 2-й генерации. При сравнении с октреотидом, пасиреотид обладает в 40, 30 и 5 раз более высокой связывающей способностью с 5, 1 и 3-м подтипами ССР и в 2,5 раза меньшей аффинностью ко 2-му подтипу ССР. Благодаря этому пасиреотид оказывает значимое антисекреторное и антипролиферативное воздействие у октреотид-резистентных больных, поскольку преимущественно воздействует на слабо гранулированные и смешанные соматотропиномы, экспрессирующие преимущественно 5-й подтип ССР. Отмечено, что использование пасиреотида ЛАР в дозе 40–60 мг/28 дней в течение года способствовало достижению биохимического контроля у подавляющего числа больных из группы ранее плохо компенсированных пациентов, получавших АС 1-й генерации. Несмотря на удовлетворительную переносимость, следует отметить, что у 65% больных, получавших пасиреотид ЛАР, наблюдалось нарушение углеводного обмена по сравнению с 18,4% пациентов, получавших октреотид ЛАР, что снижает перспективы его широкого использования за пределами резистентной группы [35, 36].

Дополнительной опцией при отсутствии контроля акромегалии является использование пегвисоманта. Антагонист рецепторов гормона роста – Пегвисомант (Сомаверт) представляет собой генно-инженерный аналог эндогенного ГР. Благодаря произведенным аминокислотным заменам, препарат путем конкурентного ингибирования блокирует биологическое действие нативного ГР в периферических тканях и органах, способствуя терапевтическому снижению уровня ИРФ-1 в крови и профилактике осложнений. В результате проведенных клинических исследований (ACROSTADY) было отмечено, что использование пегвисоманта в течение 12 месяцев обеспечивало нормализацию уровня ИРФ-1 у 97% больных и регресс многих клинических симптомов. Отмечены положительные результаты совместного использования АС (или каберголина) и пегвисоманта, позволяющие повысить чувствительность к АС и уменьшить терапевтическую дозу обоих препаратов. Начальная доза препарата составляет 10 мг/сут, п/к, максимальная суточная доза – 30 мг/сут. В настоящее время разработана пролонгированная форма препарата с частотой введения 80 мг в/м 1 раз в неделю [37].

Ниже представлены современные международные рекомендации по лечению акромегалии (2018) и алго-

ритм действий у пациентов, неадекватно контролируемых при использовании аналогов соматостатина 1-й генерации.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическая резекция аденомы гипофиза опытным нейрохирургом рекомендуется там, где это возможно и представляется оптимальным методом лечения заболевания. Первичная терапия АС может обсуждаться, если операция противопоказана или имеет слабые перспективы в связи с соматическим статусом или особенностями опухолевого роста. Для пациентов с сохраняющейся активностью заболевания после хирургического вмешательства рекомендуются АС 1-й генерации в качестве первого этапа лечения. Выбор между октреотидом ЛАР и Ланреотидом Аутожелъ зависит от доступности, удобства и предпочтения пациентом. Каберголин может быть рекомендован в качестве первичной терапии у больных акромегалией с небольшим повышением уровня ИРФ-1 (с превышением менее 2,5 раз от верхней границы нормы).

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

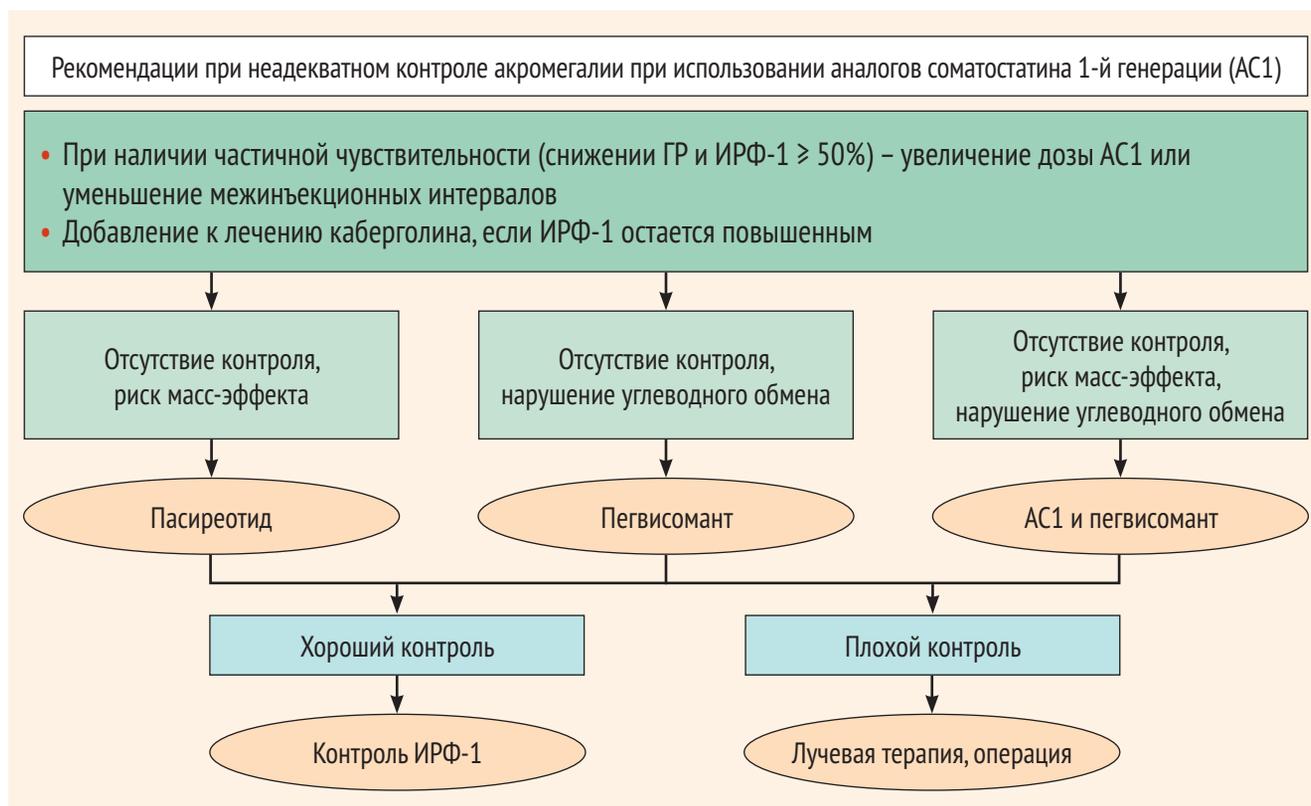
Дополнительная терапия является желательной, если первые действия не привели к нормализации уровня ИРФ-1. Для пациентов с частичной чувствительностью к

АС1 (снижение ГР и/или ИРФ-1 $\geq 50\%$) рекомендуется увеличение дозы АС или уменьшение межинъекционных интервалов. Также рекомендуется дополнительное назначение каберголина к аналогам соматостатина. Если оставшаяся опухолевая ткань может быть оперативно удалена, то рекомендуется повторная хирургическая резекция до инициации лечения АС.

В случае если биохимический контроль не достигается на фоне максимальных доз АС1, то эксперты рекомендуют индивидуализированное лечение с учетом наличия (или отсутствия) клинических признаков остаточной ткани или состояния углеводного обмена. Если остаточная опухоль не подходит для резекции, то рекомендуется перевод пациента на АС 2-й генерации (пасиреотид ЛАР). При наличии симптоматического сахарного диабета или при развитии ятрогенной гипергликемии (на пасиреотид) рекомендуется перевод на лечение пегвисомантом. Если остаточная ткань опухоли небольших размеров и изначально имеется нарушение углеводного обмена, то к АС 1-й генерации рекомендуется добавление пегвисоманта.

Если при подключении второй линии терапии биохимический контроль не достигается, то рекомендуется стереотаксическая радиохирургия или хирургическая интервенция. Использование темозоламида показано пациентам с необычайно агрессивным или злокачественным течением опухолевого процесса. В таких случаях требуется тесная кооперация с нейроонкологами (рисунок).

- **Рисунок.** Предлагаемый алгоритм для лечения акромегалии у пациентов, неадекватно контролируемых при использовании аналогов соматостатина 1-й генерации (АС1)
- **Figure.** Proposed algorithm for the treatment of acromegaly in patients who are inadequately controlled when using 1st generation somatostatin analogues (SA1)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящие рекомендации по лечению акромегалии значительно изменены по сравнению с 2014 г. С внедрением в широкую клиническую практику пасиреотида ЛАР и пегвисоманта пациенты получили большие возможности для лечения и достижения биохимического контроля в случаях выявленной резистентности к АС1. Клиницистам следует быть бдительными относительно

выбора лечения, направленного на весь клинический спектр, включая биохимический контроль, опухолевый профиль и состояние углеводного обмена. Дальнейшее изучение используемых и новых агентов позволит проводить дифференцированное и персонализированное лечение [38].



Поступила / Received 23.10.2019
Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2019
Принята в печать / Accepted 12.11.2019

Список литературы / References

- Syro L.V., Rotondo F., Serna C.A., Ortiz L.D., Kovacs K. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and G cell hyperplasia of the pituitary. *Pituitary*. 2017;20(1):84-92. doi: 10.1007/s11102-016-0748-8.
- Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A., Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
- Burton T., Le Nestour E., Neary M., Ludlam W.H. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262-267. doi: 10.1007/s11102-015-0701-2.
- Cannavo S., Ferrau F., Ragonese V., Curto L., Torre M.L., Magistri M. et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(4):509-513. doi: 10.1530/EJE-10-0465.
- Dekkers O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M., Romijn J.A., Vandenbroucke J.P. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:61-67. doi: 10.1210/jc.2007-1191.
- Holdaway I.M., Rajasoorya R.C., Gamble G.D. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667-674. doi: 10.1210/jc.2003-031199.
- Varadhan L., Reulen R.C., Brown M., Clayton R.N. The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study. *Pituitary*. 2016;19(3):251-261. doi: 10.1007/s11102-015-0700-3.
- Colao A., Auriemma R.S., Pivonello R., Galdiero M., Lombardi G. Medical consequences of acromegaly: what are the effects of biochemical control? *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(1):21-31. doi: 10.1007/s11154-007-9062-0.
- Matta M.P., Couture E., Cazals L., Vezzosi D., Bennet A., Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):305-10. doi: 10.1530/EJE-07-0697.
- Phan K., Xu J., Reddy R. Endoscopic endonasal versus microsurgical transsphenoidal approach for growth hormone-secreting pituitary adenomas – systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2017;(97):398-406. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.029.
- Starnoni D., Daniel R.T., Marino L., Pitteloud N., Levivier M., Messerer M. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(11):2109-2121. doi: 10.1007/s00701-016-2903-4.
- Broder M.S., Chang E., Ludlam W.H., Neary M.P., Carmichael J.D. Patterns of pharmacologic treatment in US patients with acromegaly. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(5):799-805. doi: 10.1185/03007995.2015.1125870.
- Hall R., Besser G.M., Schally A.V., Coy D.H., Evered D., Goldie D.J. et al. Action of growth-hormone-release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. *Lancet*. 1973;2(7829):581-584. doi: 10.1016/s0140-6736(73)92413-6.
- Meriney S.D., Gray D.B., Pilar G.R. Somatostatin-induced inhibition of neuronal Ca²⁺ current modulated by cGMP-dependent protein kinase. *Nature*. 1994;369:336-339. doi: 10.1038/369336a0.
- Maffezone F., Formenti A.M., Mazziotti G., Frara S., Giustina A. Current and future medical treatments for patients with acromegaly. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;12:631-642. doi: 10.1080/14656566.2016.1199687.
- Bevan J.S.J. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1856-1863. doi: 10.1210/jc.2004-1093.
- Melmed S., Colao A., Barcan A., Molitch M., Grossman A.B., Kleinberg D. et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1509-1517. doi: 10.1210/jc.2008-2421.
- Melmed S., Cook D., Schopoh J., Goth M.J., Lam K.S., Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary*. 2010;13(1):18-28. doi: 10.1007/s11102-009-0191-1.
- Shimatsu A., Teramoto A., Yizuka N., Kitai K., Ramis J., Chihara K. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sustained-release lanreotide (lanreotide Autogel) in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism. *Endocr J*. 2013;60(5):651-663. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0624.
- Öberg K., Lamberts S.W. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):551-566. doi: 10.1530/ERC-16-0151.
- Caron P.J., Petersenn S., Houchard A., Sert C., Bevan J.S. Glucose and lipid levels with lanreotide autogel 120 mg in treatment-naïve patients with acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):541-551. doi: 10.1111/cen.13285.
- Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., Flanagan D., Tabarin A., Prevost G. et al. Tumor Shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1282-1290. doi: 10.1210/jc.2013-3318.
- Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., Houchard A., Sert C., Webb S.M. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Pituitary*. 2016;19(2):149-157. doi: 10.1007/s11102-015-0693-y.
- Khairi S., Sagvand B.T., Pulaski-Liebert K.J., Tritos N.A., Klibanski A., Nachtigall L.B. Clinical outcomes and self-reported symptoms in patients with acromegaly: an 8-year follow-up of a lanreotide study. *Endocr Pract*. 2017;23(1):56-65. doi: 10.4158/EP161439.OR.
- Salvatori R., Gordon M.B., Woodmansee W.W., Ioachimescu A.G., Carver D.W., Mirakhor B., Cox D., Molitch M.E.A. multicenter, observational study of lanreotide depot/autogel (LAN) in patients with acromegaly in the United States: 2-year experience from the SODA registry. *Pituitary*. 2017;20(6):605-618. doi: 10.1007/s11102-017-0821-y.
- Witek P., Mucha S., Ruchala M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide Autogel treatment in acromegaly. *Endocrinol Pol*. 2016;67(6):572-579. doi: 10.5603/EP.2016.0066.
- Neggess S.J., Pronin V., Balcere I., Lee M.K., Rozhinskaya L., Bronstein M.D. et al. Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):313-323. doi: 10.1530/EJE-15-0215.
- Plöckinger U., Albrecht S., Mawrin C., Saeger W., Buchfelder M., Petersenn S., Schulz S. Selective loss of somatostatin receptor 2 in octreotide-resistant growth hormone-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1203-1210. doi: 10.1210/jc.2007-1986.
- Tulipano G., Bonfanti C., Milani G., Billeci B., Bollati A., Cozzi R. et al. Differential inhibition of growth hormone secretion by analogs selective for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in human growth-hormone-secreting adenoma cells in vitro. *Neuroendocrinology*. 2001;73(5):344-351. doi: 10.1159/000054651.
- Paragliola R.M., Corsello S.M., Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary*. 2017;20(1):109-115. doi: 10.1007/s11102-016-0768-4.
- Pisarek H., Pawlikowski M., Kunert-Radek J., Radek M. Expression of somatostatin receptor subtypes in human pituitary adenomas – immunohistochemical studies. *Endocrinol Pol*. 2009;60(4):240-251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19753537>.

32. Domingo M.P. Treatment of acromegaly in the era of personalised and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(1):3-14. doi: 10.1111/cen.12731.
33. Giustina A., Mazziotti G., Cannavò S., Castello R., Arnaldi G., Bugari G. et al. High-Dose and High-Frequency Lanreotide Autogel in Acromegaly: A Randomized, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2454-2464. doi: 10.1210/jc.2017-00142.
34. Puig-Domingo M., Soto A., Venegas E., Vilchez R., Blanco C., Cordido F. et al. Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: The ACROCOMB study. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(8):397-408. doi: 10.1016/j.endonu.2016.05.010.
35. Cuevas-Ramos D., Flaseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:227-239. doi: 10.2147/DDDT.S77999.
36. Gadelha M.R., Bronstein M.D., Brue T., Coculescu M., Flaseriu M., Pronin V. et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):875-884. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X.
37. Kasuki L., Wildemberg L.E., Gadelha M.R. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):89-100. doi: 10.1530/EJE-17-1006.
38. Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Klibanski A., Casanueva FF, Wass JAH. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.

Информация об авторах:

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: vspronin@yandex.ru

Пронин Евгений Вячеславович, врач-эндокринолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

Information about the authors:

Vyacheslav S. Pronin, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: vspronin@yandex.ru

Evgenii V. Pronin, endocrinologist, State Budgetary Healthcare Institute of Moscow «Endocrinology Dispensary» of the Moscow Health Department; 37, b. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia