

Замена октреотида пролонгированного действия на ланреотид 120 мг у больных акромегалией в реальной клинической практике

У.А. Цой[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>, utsoi@mail.ru

Е.Н. Кравчук, <https://orcid.org/0000-0003-3124-1512>, kravchuke@gmail.com

А.Б. Далматова, <https://orcid.org/0000-0001-6077-7477>, dalmatova.anna@mail.ru

Л.В. Белоусова, <https://orcid.org/0000-0002-8616-1790>, belousova-vis@mail.ru

Е.Н. Гринева, <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>, grineva_e@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. При неэффективности нейрохирургического лечения акромегалии показана медикаментозная терапия аналогами соматостатина (АС) октреотидом или ланреотидом. Эффективность АС ограничена наличием резистентности. Существует мнение, что вариантом преодоления частичной резистентности к этим препаратам может быть замена одного препарата на другой.

Цель. Сделать анализ собственного опыта перевода больных акромегалией с терапии препаратами октреотида пролонгированного действия на ланреотид 120 мг.

Материалы и методы. Были проанализированы истории болезни пациентов с акромегалией, которым была рекомендована замена терапии препаратами октреотида медленного высвобождения на терапию ланреотидом 120 мг. Была оценена динамика показателей ГР и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Целевыми значениями для ГР считали показатель менее 2,5 мкг/л, для ИФР-1 – превышение не более чем на 30% от верхней границы нормы.

Результаты. 24 пациентам был рекомендован перевод на терапию ланреотидом 120 мг. Из 19 пациентов с недостаточным снижением ГР и ИФР-1 на терапии препаратами октреотида пролонгированного действия в дозе 40 мг (ОКТ40) после перевода на терапию ланреотидом в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней (ЛАН120) целевые значения ГР и ИФР-1 были достигнуты в четырех (21%) случаях. У этих пациентов было не более чем двукратное превышение ИФР-1, а уровень ГР был меньше 2,5 мкг/л на фоне терапии ОКТ40. У 6 (32%) пациентов уровень ИФР-1 нормализовался или снизился, но ГР оставался вне целевых значений. В 9 (47%) случаях замена препарата АС не привела к значимой положительной динамике ГР и ИФР-1. Также в статье представлены результаты перевода пяти пациентов, получавших терапию октреотидом в дозе 20 мг (ОКТ20), на ланреотид в дозе 120 мг.

Выводы. Эффективная замена ОКТ40 на ЛАН120 возможна у части больных акромегалией. Предиктором успеха может быть небольшое повышение уровня ИФР-1 на фоне целевых значений ГР перед заменой АС.

Ключевые слова: акромегалия, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, аналоги соматостатина первого поколения, октреотид, ланреотид, резистентность

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Для цитирования: Цой У.А., Кравчук Е.Н., Далматова А.Б., Белоусова Л.В., Гринева Е.Н. Замена октреотида пролонгированного действия на ланреотид 120 мг у больных акромегалией в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2022;16(10):115–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-115-122>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Replacement of prolonged-acting octreotide with lanreotide autogel 120 mg in patients with Acromegaly in real clinical practice

Uliana A. Tsoy[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>, utsoy@mail.ru

Ekaterina N. Kravchuk, <https://orcid.org/0000-0003-3124-1512>, kravchuke@gmail.com

Anna B. Dalmatova, <https://orcid.org/0000-0001-6077-7477>, dalmatova.anna@mail.ru

Lidia V. Belousova, <https://orcid.org/0000-0002-8616-1790>, belousova-vis@mail.ru

Elena N. Grineva, <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>, grineva_e@mail.ru

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. In the cases of neurosurgery failure in acromegaly treatment, drug therapy with somatostatin analogues (SSA) octreotide or lanreotide is indicated. The effectiveness of SSA is limited by the presence of resistance, there is an opinion that in some cases it can be overcome by replacing one drug with another.

Aim. Own experience analysis of transferring acromegaly patients from therapy with long-acting octreotide to lanreotide autogel 120 mg.

Materials and methods. The case histories of acromegaly patients who were recommended to replace long-acting octreotide therapy with lanreotide therapy 120 mg were analyzed. GH and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) dynamics was evaluated at least 6 months after the replacement of the drug. The target value for GH was considered to be less than 2.5 micrograms/l, for IGF-1 – an excess of no more than 30% of the upper normal limit.

Results. 24 patients were transferred to lanreotide therapy 120 mg. Of the 19 patients with insufficient reduction of GH and IGF-1 on prolonged-acting octreotide therapy at a dose of 40 mg every 28 days (OCT40) the prescription of lanreotide 120 mg every 28 days (LAN120) led to the target values of both GH and IGF-1 in 4 (21%) cases. These patients had no more than a two-fold excess of IGF-1, and the level of GH was less than 2.5 mcg/l on the background of OCT 40 therapy. In 6 (32%) patients, IGF-1 levels normalized or decreased, but GH remained outside the target values. In 9 (47%) cases, the replacement of the SSA did not lead to a significant positive dynamics in the levels of GH and IGF-1. The effects of lanreotide therapy 120 mg in another five patients initially treated with octreotide 20 mg are also described.

Conclusions. Replacement of OCT4 with LAN120 may be effective in some patients with acromegaly. A slight increase in the level of IGF-1 together with the target values of GH before replacing the SSA may be the predictor of success.

Keywords: acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor-1, first generation somatostatin analogues, octreotide, lanreotide, resistance

Acknowledgments. The study was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 of April 20, 2022).

For citation: Tsoy U.A., Kravchuk E.N., Dalmatova A.B., Belousova L.V., Grineva E.N. Replacement of prolonged-acting octreotide with lanreotide autogel 120 mg in patients with acromegaly in real clinical practice. *Meditinskii Sovet.* 2022;16(10):115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-115-122>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия – это хроническое, прогрессирующее и потенциально смертельное заболевание, которое развивается в результате избытка циркулирующих гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). В 98% случаев причиной акромегалии является аденома гипофиза, секретирующая ГР [1, 2]. Наиболее характерными проявлениями заболевания являются увеличение мягких тканей лица, рост костей лицевого черепа, особенно нижней челюсти, что приводит к нарушению прикуса, увеличение кистей и стоп, артриты, синдром обструктивного апноэ [1]. Метаболические нарушения, включающие резистентность к инсулину и повышение уровня гликированного гемоглобина, а также артериальная гипертензия увеличивают риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности [3]. Согласно анализу исследований, опубликованных до 2004 г., в 60% случаев причинами смерти при акромегалии были сердечно-сосудистые события, в 25% – респираторные нарушения и в 15% – онкологические заболевания [4]. До 1995 г. смертность при акромегалии в 2–3 раза превышала общепопуляционную [5–7]. В течение последних десятилетий после появления новых методов лечения риск смерти при этой патологии значительно снизился. По данным метаанализа исследований, опубликованных до 2008 г., смертность при акромегалии на 76% превышала смертность в общей популяции, после 2008 г. этот показатель снизился до 35% [8]. Основным условием для снижения риска

смерти при акромегалии является достижение адекватного контроля заболевания [9]. Результаты метаанализа, опубликованного I. Holdaway et al. в 2008 г., стали основой для современных критериев контроля акромегалии [10–14]. Хирургическое вмешательство, а именно транссфеноидальная аденомэктомия (ТСА), рекомендовано в качестве метода первой линии в лечении акромегалии [12, 14–16]. Именно этот способ позволяет достичь ремиссии акромегалии в короткие сроки. Однако успешная ТСА не всегда возможна. Так, по данным метаанализа D. Starnoni et al., в центрах, специализирующихся на лечении заболеваний гипофиза, ремиссия акромегалии после операции развивается в 77,9% микроаденом, в 52,7% макроаденом и в 29% инвазивных макроаденом, что в среднем составляет 54,8% случаев [17].

Таким образом, около половины больных акромегалией после нейрохирургического лечения нуждаются в дополнительной терапии. Лучевая терапия в настоящее время рассматривается в качестве способа третьего выбора, когда другие методы оказываются неэффективными, т. к. ее эффект развивается медленно, в течение нескольких лет, а наиболее частым осложнением является развитие недостаточности передней доли гипофиза [12, 14, 15]. При неэффективности ТСА большинство экспертов сегодня рекомендуют назначение медикаментозной терапии, в качестве препаратов первой линии предлагают использовать пролонгированные формы аналогов соматостатина (АС) первого поколения, а именно октреотида и ланреотида [12, 14–16]. Октреотид медленного высвобождения поставляется в виде порошка, рас-

творителя, шприца и двух игл. Перед введением необходима предварительная подготовка препарата, которую выполняет обученный медицинский персонал. Октреотид медленного высвобождения вводится 1 раз в 28 дней внутримышечно [16]. В Российской Федерации в настоящее время представлены два отечественных аналога этого препарата: Октреотид-лонг и Октреотид-депо. Ланреотид Аутожел представляет собой гель для подкожного введения пролонгированного действия, который выпускается в предварительно заполненном шприце, вводится 1 раз в 28 дней подкожно. Этот препарат пациент или его близкие могут вводить самостоятельно в домашних условиях [16]. Крупные многоцентровые прямые рандомизированные сравнительные исследования Октреотида ЛАР и Ланреотида Аутожел отсутствуют. Согласно результатам различных непрямых клинических исследований эффективность Октреотида ЛАР и Ланреотида Аутожел в достижении контроля акромегалии сопоставима [18–24]. По данным различных исследований, на фоне терапии АС первого поколения биохимический контроль акромегалии достигается только в 25–45% случаев, а уменьшение размеров аденомы гипофиза > 20% происходит более чем в половине случаев [12, 14, 25–28]. Известно, что некоторые пациенты могут быть частично резистентны к терапии АС. Предложены различные пути преодоления этой резистентности, а именно: увеличение дозы Октреотида ЛАР до 60 мг 1 раз в 28 дней, увеличение дозы Ланреотида Аутожел до 180 мг 1 раз в 28 дней или сокращение интервалов между инъекциями Ланреотида Аутожел до 21 дня [14, 29, 30]. Кроме этого, ряд авторов предполагают наличие индивидуальной чувствительности к одному из АС первого поколения, это позволяет при нецелевых значениях ГР и ИФР-1 при помощи замены одного препарата на другой достичь биохимического контроля акромегалии [16, 20].

Целью настоящего исследования было проанализировать собственный опыт перевода больных акромегалией с терапии препаратами октреотида пролонгированного действия (Октреотид-лонг/Октреотид-депо) на Ланреотид Аутожел 120 мг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках наблюдательного ретроспективного когортного исследования были проанализированы истории болезни пациентов с акромегалией, которые наблюдались и лечились в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» с 2006 по 2021 г., среди них были отобраны и включены в дальнейший анализ истории болезни тех пациентов, которым была рекомендована замена терапии препаратами октреотида медленного высвобождения (Октреотид-лонг или Октреотид-депо) на терапию Ланреотидом Аутожел 120 мг. Диагноз акромегалии устанавливали на основании сочетания следующих параметров: наличие характерной клинической карты; значение ИФР-1, превышающее референсный диапазон для данного пола и возраста; отсутствие снижения ГР в оральном глюкозо-

толерантном тесте (ОГТТ) и наличие аденомы гипофиза по данным МРТ ХСО. ОГТТ выполняли по стандартному протоколу: натошак пероральный прием раствора 75 г глюкозы с забором крови на ГР на 0, 30, 60, 90, 120 мин, значение ГР $\geq 1,0$ нг/мл в любой точке считали соответствующим его автономной продукции.

В рамках исследования были проанализированы показания для перевода с терапии октреотидом пролонгированного действия на терапию Ланреотидом Аутожел. Была оценена динамика показателей ГР и ИФР-1 как минимум через 6 мес. после замены препарата. Целевыми значениями для ГР считали показатель менее 2,5 мкг/л. Для ИФР-1 – превышение не более чем на 30% от верхней границы нормы (1,3 x ВГН) [10]. Если на фоне введения Ланреотида Аутожел в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней (ЛАН120) уровень ИФР-1 снижался более чем на 30% от значения ИФР-1, полученного на фоне введения пролонгированных форм октреотида в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней (ОКТ40), ЛАН120 считали более эффективным по сравнению с ОКТ40. Уровень ИФР-1 в сыворотке крови определяли количественным иммуноферментным методом (OCTEIA IGF-1, IDS Ltd., Boldon, U.K.); единицы измерения – нг/мл; референсный диапазон: 18–20 лет: 141–483, 21–25 лет: 116–358, 26–30 лет: 117–329, 31–35 лет: 115–307, 36–40 лет: 109–284, 41–45 лет: 101–267, 46–50 лет: 94–252, 51–55 лет: 87–238, 56–60 лет: 81–225, 61–65 лет: 75–212, 66–70 лет: 69–200, 71–75 лет: 64–188, 76–80 лет: 59–177, 81–85 лет: 55–166. Для определения концентрации ГР в сыворотке крови использовали электрохемилюминесцентный метод (ECLIA, Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), единицы измерения – нг/мл, диапазон измерений: 0,03–50,00 нг/мл.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS версии 17,0 для Windows. Количественные данные представлены в виде медианы, квартилей (25; 75) и минимального и максимального значений (мин-макс.). Для межгруппового сравнения количественных данных оценка достоверности различий производилась с помощью U-критерия Манна – Уитни. Значимость различий считали достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было проанализировано 412 электронных историй болезни, из них в соответствии с целями исследования были отобраны и включены в анализ истории болезни 24 пациентов. Из них 14 женщин, 10 мужчин, медиана возраста 34 года (29; 54,5; 16–61). Медиана длительности акромегалии составила 7,5 года (5; 11; 3–24). Наряду с этим, 23 пациентам была выполнена ТСА, в 7 случаях потребовалось повторное нейрохирургическое вмешательство. У одной пациентки аденома гипофиза расположена в кавернозном синусе, в связи с этим по заключению нейрохирурга хирургическое лечение ей не было показано. В одном случае была выполнена дистанционная гамма-терапия на аппарате «АГАТ-С» на область гипо-

физа, одному пациенту была проведена стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования на аппарате Cyber Knife G4 (три сеанса). Показанием для назначения АС у 23 пациентов была сохраняющаяся активность акромегалии после ТСА, в одном случае терапия была первичной. Уровень ГР до назначения терапии АС был известен у 14 пациентов и составил 6,14 мкг/л (3,13; 11,47; 1,39–34), а ИФР-1 – у 16 больных. Превышение ИФР-1 от верхней границы нормы составило 1,8 (11,63; 2,52; 1,13–4,4). Перевод на терапию ЛАН120 был рекомендован 19 пациентам в связи с недостаточным снижением ГР и ИФР-1 на терапии препаратами ОКТ40. На фоне терапии ОКТ40 медиана ГР составила 2,53 нг/мл (1,65; 7,45; 0,64–22,97), а медиана превышения уровня ИФР-1 от ВГН – 1,57 (1,47; 2,0; 1,08–2,9). На фоне терапии ЛАН120 медиана ГР оказалась 3,5 (1,86; 5,92; 0,7; 13,6),

а превышение уровня ИФР-1 от ВГН – 1,45 (1,04; 1,64; 0,47–3,3). Таким образом, медиана ГР и медиана превышения уровня ИФР-1 не изменились после перевода на терапию ЛАН120. Из 19 пациентов одновременно целевые значения ГР и ИФР-1 были достигнуты в 4 (21%) случаях. У этих пациентов превышение ИФР-1 на фоне терапии ОКТ40 было не более чем в два раза от ВГН, а уровень ГР был меньше 2,5 мкг/л. У 2 (11%) пациентов нормализовался уровень ИФР-1, но ГР оставался вне целевых значений. У 4 (21%) пациентов уровень ИФР-1 снизился на 30% и более, но оставался выше целевых значений, так же как и уровень ГР. В 9 (47%) случаях замена препарата АС не привела к значимой положительной динамике уровней ГР и ИФР-1. Данные пациентов и динамика показателей ГР и ИФР-1 представлены в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Клинические данные и показатели гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 пациентов, которые были переведены с терапии октреотидом пролонгированного действия 40 мг на Ланреотид Аутожел 120 мг

● **Table 1.** Clinical findings and growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels in patients switched from the therapy with long-acting octreotide 40 mg to Lanreotide Autogel 120 mg

№	Пол	Возраст на момент постановки диагноза, лет	Длительность заболевания на 2021 г., лет	Лечение	ГР до назначения АС, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН до назначения АС	ГР на фоне терапии ОКТ40	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ОКТ40	ГР на фоне терапии ЛАН120, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ЛАН120
1	м	46	9	ТСА 2013, 2014	3,13	173%	1,67	156%	1,99	104%
2	м	25	6	ТСА 2015	12,4	252%	1,63	160%	1,2	120%
3	ж	20	8	ТСА 2014	-	135%	2,23	108%	2,33	99%
4	м	34	24	ТКА 1997	7,36	333%	0,84	157%	0,72	96%
5	ж	16	21	ТСА 2001, 2012 ДГТ 2013	-	227%	7,45	147%	5,92	47%
6	ж	30	9	ТСА 2012, 2015	11,47	136%	5,46	113%	3,5	95%
7	м	36	7	ТСА 2015, 2017	4,92	260%	2,53	210%	4,47	125%
8	ж	61	13	АС	18,5	404%	4,27	249%	5,68	167%
9	м	19	3	ТСА 2019 СТЛТ (кибернож) 2020	-	160%	9,73	200%	5,22	149%
10	ж	44	5	ТСА 2017	8,18	177%	10,32	190%	11,31	160%
11	ж	59	11	ТСА 210	-	-	0,64	160%	0,7	150%
12	м	29	12	ТСА 2009, 2017, 2020	-	-	22,97	290%	13,6	330%
13	ж	28	5	ТСА 2016	-	-	6,91	139%	8,12	128%
14	ж	54	5	ТСА 2016	-	440%	-	246%	-	295
15	м	58	7	ТСА 2014	1,41	206%	2,4	150%	2,03	166%
16	м	33	5	ТСА 2018	34,4	250%	9,79	150%	7,09	145%
17	м	34	8	ТСА 2013	2,63	190%	2,53	147%	2,58	150%
18	ж	55	9	ТСА 2013	-	-	2,47	169%	1,86	164%
19	м	53	5	ТСА 2016, 2017	4,64	163%	1,4	140%	1,56	142%

ГР – гормон роста, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, ТСА – трансфеноидальная аденомаэтомия, ТКА – транскраниальная аденомаэтомия, ВГН – верхняя граница нормы, АС – аналоги соматостатина, ОКТ40 – препараты октреотида пролонгированного действия 40 мг 1 раз в 28 дней, ЛАН120 – Ланреотид Аутожел 120 мг 1 раз в 28 дней, ДГТ – дистанционная гамма-терапия, СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия.

Три пациента получали препараты октреотида пролонгированного действия в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней (ОКТ20) до того, как были переведены на терапию ЛАН120. После перевода на ЛАН120 у двух из них ГР и ИФР-1 были в целевых значениях. В одном случае, несмотря на то, что произошло снижение уровня ИФР-1, ГР оставался вне целевых значений. Данные пациентов и динамика показателей ГР и ИФР-1 представлены в *табл. 2*.

Двум пациентам с целевыми показателями ГР и ИФР-1 на фоне терапии препаратами октреотида пролонгированного действия в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней и на фоне терапии Ланреотидом Аутожел 120 мг 1 раз в 28 дней был рекомендован переход на терапию Ланреотидом Аутожел 120 мг 1 раз в 42 дня. После этого уровни ГР и ИФР-1 у них оставались в целевых значениях. Данные пациентов и динамика показателей ГР и ИФР-1 представлены в *табл. 3*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на успехи транссфеноидальной аденомэктомии в лечении акромегалии, у примерно половины пациентов сохраняется активность заболевания после нейрохирургического лечения и они нуждаются в медикаментозном лечении [17]. В большинстве случаев препаратами первого выбора являются АС первого поколения [12, 14–16]. Эти препараты имеют большое преимущество при лечении акромегалии, однако актуальной

остаётся проблема резистентности к этой терапии [12, 14, 25–27]. Предлагаются различные способы ее преодоления, но многие из них, а именно увеличение дозы или сокращение интервала между введениями, не указаны в инструкциях к препаратам и требуют заключения врачебной комиссии [29, 30]. В Федеральных клинических рекомендациях по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии (ФКР по акромегалии) при недостаточной эффективности одного из препаратов АС первого поколения предложено переключение на другой из этой группы [16]. Учитывая то, что в Российской Федерации чаще в качестве препаратов первого выбора назначаются пролонгированные формы препаратов октреотида, основной задачей нашего исследования было оценить эффективность перевода на ЛАН120 на основании собственного опыта. В большинстве случаев показанием для перевода на ЛАН120 было отсутствие достижения целевых показателей ГР и ИФР-1 на фоне терапии ОКТ40 (максимальная доза, рекомендованная в ФКР по акромегалии). Несмотря на то, что медиана ГР и медиана превышения ИФР-1 не изменились после перевода с ОКТ40 на ЛАН120, в 21% случаев были достигнуты целевые значения ГР и ИФР-1, а в 32% случаев произошло снижение ИФР-1 без достижения целевых значений ГР. Следует отметить, что в двух случаях перевод с ОКТ40 на ЛАН120 привел к повышению ИФР-1. Это свидетельствовало в пользу большей чувствительности

● **Таблица 2.** Клинические данные и показатели гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 пациентов, которые были переведены с терапии октреотидом пролонгированного действия 20 мг на Ланреотид Аутожел 120 мг

● **Table 2.** Clinical findings and growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels in patients switched from the therapy with long-acting octreotide 20 mg to Lanreotide Autogel 120 mg

№	Пол	Возраст на момент постановки диагноза, лет	Длительность заболевания на 2021 г., лет	Лечение	ГР до назначения АС, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН до назначения АС	ГР на фоне терапии ОКТ20	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ОКТ20	ГР на фоне терапии ЛАН120, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ЛАН120
1	ж	56	4	ТСА 2018	1,39	165%	0,73	97%	0,27	84%
2	ж	33	16	ТСА 2006, 2012	-	-	5,13	212%	3,56	112%
3	ж	31	4	ТСА 2018	11,33	163%	4,6	122%	1,59	64%

ГР – гормон роста, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, ТСА – транссфеноидальная аденомэктомия, ВГН – верхняя граница нормы, АС – аналоги соматостатина, ОКТ20 – препараты октреотида пролонгированного действия 20 мг 1 раз в 28 дней, ЛАН120 – Ланреотид Аутожел 120 мг 1 раз в 28 д.

● **Таблица 3.** Клинические данные и показатели гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 пациентов, которые были переведены с терапии октреотидом пролонгированного действия 20 мг на терапию Ланреотидом Аутожел 120 мг один раз в 42 дня

● **Table 3.** Clinical findings and growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels in patients switched from the therapy with long-acting octreotide 20 mg to Lanreotide Autogel 120 mg administered every 42 days

№	Пол	Возраст на момент постановки диагноза, лет	Длительность заболевания на 2021 г., лет	Лечение	ГР до назначения АС, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН до назначения АС	ГР на фоне терапии ОКТ20	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ОКТ20, %	ГР на фоне терапии ЛАН120 1 раз в 42 дня, мкг/л	% ИФР-1 от ВГН на фоне терапии ЛАН120 1 раз в 42 дня
1	ж	57	11	ТСА 2010	-	-	0,16	66%	0,77	71%
2	ж	29	5	ТСА 2016	4,66	113%	1,36	74%	0,8	61%

ГР – гормон роста, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, ТСА – транссфеноидальная аденомэктомия, ВГН – верхняя граница нормы, АС – аналоги соматостатина, ОКТ20 – препараты октреотида пролонгированного действия 20 мг 1 раз в 28 дней, ЛАН120 – Ланреотид Аутожел 120 мг один раз в 28 д.

этих пациентов к октреотиду. Сходные результаты были получены в небольшом исследовании, опубликованном M. Andries et al. [20]. Десять больных акромегалией были рандомизированы на терапию октреотидом или ланреотидом, которую получали в течение 6 мес. Через 6 мес. была произведена замена препарата (октреотида на ланреотид и наоборот), лечение продолжалось 6 мес. У двух из десяти пациентов ИФР-1 оставался в норме только на фоне терапии ланреотидом, а у одного – только на фоне терапии октреотидом. Эти данные позволили авторам сделать вывод о том, что замена октреотида на ланреотид и наоборот может дать положительный эффект у части пациентов при недостаточной эффективности терапии [20]. Таким образом, эффективная замена октреотида пролонгированного действия на Ланреотид Аутожелль возможна в небольшой группе пациентов с частичной резистентностью к АС первого поколения. Спрогнозировать, у кого из пациентов замена приведет к достижению целевых значений ГР и ИФР-1, довольно сложно. По данным *post hoc*-анализа исследования PRIMARYS, Ланреотид Аутожелль оказался более эффективен у женщин старшего возраста с меньшим превышением ИФР-1 [31]. В нашей группе из четырех пациентов, более чувствительных к ЛАН120, чем к ОКТ40, было трое мужчин и одна женщина. Все заболели акромегалией в молодом возрасте, превышение ИФР-1 у них на фоне терапии ОКТ40 было не более чем в два раза от ВГН, а уровень ГР был меньше 2,5 мкг/л. Поиск предикторов эффективности замены одного АС первого поколения на другой остается предметом научных исследований. При решении вопроса о целесообразности перевода с одного препарата АС первого поколения на другой следует учитывать не только биохимическую эффективность, но и особенности введения препаратов октреотида пролонгированного действия и Ланреотида Аутожелль. По данным исследования A. Boyd et al., в медицинских центрах только 52% внутримышечных инъекций препаратов Октреотида-депо было выполнено правильно, а если толщина подкожной жировой клетчатки у пациента была больше 3,8 см, количество выполненных технически правильно введений уменьшалось до 36% [32]. Неправильное введение препарата приводит к потере эффективности лечения. Ланреотид Аутожелль в отличие от препаратов октреотида пролонгированного действия выпускается в виде предварительно заполненного шприца, готового к применению, препарат вводится глубоко подкожно. Такой способ введения препарата позволяет уменьшить частоту проявления таких местных побочных эффектов, как боль и отечность в месте инъекции [18]. Результаты исследований, посвященных изучению оценке различных способов введения АС первого поколения медсестрами, показали, что большинство из них отдают предпочтение Ланреотиду Аутожелль [33, 34]. По данным T. Adelman et al., по мнению большинства опрошенных медработников, осуществляющих инъекции АС, преимуществами Ланреотида Аутожелль являются: наличие предзаполненного шприца; уверенность в том, что препарат введен полностью; низкий риск закупорки шприца; про-

стога приготовления и введения препарата; сокращение времени инъекции [33]. Эти особенности, а также подкожный путь введения делают возможным самостоятельное введение Ланреотида Аутожелль в домашних условиях. Эффективность и безопасность самостоятельного введения Ланреотида Аутожелль пациентом или его близкими подтверждена в ряде клинических исследований [35–37]. Так, по данным исследования R. Salvatori et al., 100% больных акромегалией и членов их семей правильно вводили Ланреотид Аутожелль в домашних условиях. Большинство пациентов в этой работе отметили меньшую болезненность инъекций Ланреотида Аутожелль по сравнению с введениями Октреотида ЛАР. В свою очередь, 81% пациентов отдали предпочтение Ланреотиду Аутожелль для продолжения лечения [35]. Возможность вводить препарат дома увеличивает приверженность пациентов к терапии, особенно тех, кто живет далеко от медицинского учреждения или в силу особенностей профессиональной деятельности не всегда может позволить себе ежемесячные визиты в поликлинику для выполнения инъекций.

Еще одним способом увеличения приверженности к терапии, а также улучшения качества жизни пациентов является уменьшение количества введений препарата. Среди наших больных две пациентки с целевыми показателями ГР и ИФР-1 на фоне терапии ОКТ20 были переведены на Ланреотид Аутожелль 120 мг с целью увеличения междозового интервала. На фоне введения препарата 1 раз в 42 дня у обеих сохранялись целевые значения ГР и ИФР-1. Это подтвердили данные исследования LEAD, в котором было показано, что пациенты с хорошим контролем акромегалии на фоне терапии 10 или 20 мг октреотида пролонгированного действия могут быть переведены на терапию Ланреотидом Аутожелль в дозе 120 мг 1 раз в 6 или 8 нед. [38]. Из 70 пациентов, переведенных на введение Ланреотида Аутожелль в дозе 120 мг 1 раз в 6 нед., у 88,7% через 24 нед. сохранялся нормальный уровень ИФР-1. А среди 26 пациентов, переведенных на кратность введения препарата 1 раз в 8 нед., нормальный уровень ИФР-1 был в 75,8% случаев через 24 нед. терапии. Уровень ГР был \leq 2,5 мкг/л более чем у 90% пациентов, получавших препарат с кратностью 1 раз в 6 и 8 нед. [38]. После завершения исследования 88% пациентов предпочли терапию Ланреотидом Аутожелль с междозовым интервалом 1 раз в 6 нед. и 92,3% предпочли терапию с междозовым интервалом 8 нед. по сравнению с введением Октреотида ЛАР 1 раз в 28 дней [38].

К недостаткам нашей работы можно отнести небольшое количество включенных пациентов, что может быть объяснено ограниченной доступностью Ланреотида Аутожелль в период, за который проводился анализ, и ретроспективный характер исследования. Вместе с тем в литературе нам удалось найти единичные оригинальные работы, в которых авторы оценивали динамику ГР и ИФР-1 на фоне замены одного препарата АС первого поколения на другой при отсутствии контроля акромегалии [20].

ВЫВОДЫ

Эффективная замена октреотида пролонгированного действия в максимальных дозах на Ланреотид Аутожел в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней возможна у части больных акромегалией. Предиктором успеха может быть небольшое повышение уровня ИФР-1 при целевых значениях ГР. Необходимы дополнительные исследования, посвященные поиску других маркеров эффективности перево-

да с одного АС первого поколения на другой с целью преодоления частичной резистентности к этим препаратам. При хорошем ответе на терапию небольшими дозами октреотида пролонгированного действия увеличение промежутка между инъекциями может быть показанием для перевода на Ланреотид Аутожел в дозе 120 мг. 

Поступила / Received 18.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2022

Принята в печать / Accepted 15.05.2022

Список литературы / References

1. Ben-Shlomo A., Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):101–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.002>.
2. Colao A., Grasso L.F.S., Giustina A., Melmed S., Chanson P., Pereira A.M., Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>.
3. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102–152. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>.
4. Giustina A., Chanson P., Kleinberg D., Bronstein M. D., Clemmons D.R., Klibanski A. et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243–248. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>.
5. Wright A.D., Hill D.M., Lowy C., Fraser T.R. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970;39(153):1–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5427331>.
6. Alexander L., Appleton D., Hall R., Ross W.M., Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980;12(1):71–79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1980.tb03135.x>.
7. Rajasoorya C., Holdaway I.M., Wrightson P., Scott D.J., Ibbertson H.K. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(1):95–102. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03789.x>.
8. Bolf F., Neves A.F., Boguszewski C.L., Nunes-Nogueira V.S. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):59–71. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0255>.
9. Alhawayan F.S. Mortality in Acromegalic Patients: Etiology, Trends, and Risk Factors. *Cureus.* 2021;13(4):e14265. <https://doi.org/10.7759/cureus.14265>.
10. Holdaway I.M., Bolland M.J., Gamble G.D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):89–95. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0267>.
11. Giustina A., Chanson P., Bronstein M.D., Klibanski A., Lamberts S., Casanueva F.F. et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3141–3148. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2670>.
12. Giustina A., Barkhoudarian G., Beckers A., Ben-Shlomo A., Biermasz N., Biller B. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667–678. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>.
13. Fleseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U., Gadelha M.R., Giustina A., Katznelson L. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
14. Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Klibanski A., Casanueva F.F., Wass J.A.H. et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552–561. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>.
15. Katznelson L., Laws E.R.Jr., Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A., Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>.
16. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(6):4–18. <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>.
17. Dedov I.I., Molitvoslova N.N., Rozhinskaya L.Ya., Melnichenko G.A. Federal clinical guidelines for the clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment of acromegaly. *Problemy Ehndokrinologii.* 2013;59(6):4–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>.
18. 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.* 2016;158:2109–2121. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2903-4>.
19. Alexopoulou O., Abrams P., Verhelst J., Poppe K., Velkeniers B., Abs R. et al. Efficacy and tolerability of lanreotide autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(3):317–324. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510317>.
20. Amato G., Mazziotti G., Rotondi M., Iorio S., Doga M., Sorvillo F. et al. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2002;56(1):65–71. <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.b2001.01438.x>.
21. Andries M., Glintborg D., Kvistborg A., Hagen C., Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide autogel and octreotide longacting repeatable on GH and IGF-1 in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2008;68(3):473–480. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03067.x>.
22. Schopohl J., Strasburger C.J., Caird D., Badenhop K., Beuschlein F., Droste M. et al. Efficacy and acceptability of lanreotide autogel 120 mg at different dose intervals in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(3):156–162. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267244>.
23. Strasburger C.J., Karaviti N., Stormann S., Trainer P.J., Kreitschmann-Andermahr I., Droste M. et al. Patient-reported outcomes of parenteral somatostatin analogue injections in 195 patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):355–362. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1042>.
24. Tutuncu Y., Berker D., Isik S., Ozuguz U., Akbaba G., Kucukler F.K. et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary.* 2012;15(3):398–404. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0335-y>.
25. Thiel S.W., Romijn J.A., Biermasz N.R., Ballieux B.E.P.M., Frölich M., Smit J.W. et al. Octreotide long-acting repeatable and lanreotide autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(4):489–495. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500489>.
26. Mercado M., Borges F., Bouterfa H., Chang T.-C., Chervin A., Farrall A.J. et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2007;66(6):859–868. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x>.
27. Melmed S., Cook D., Schopohl J., Goth M.I., Lam K.S.L., 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, placebocontrolled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary.* 2010;13:18–28. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0191-1>.
28. Murray R.D., Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2957–2968. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0027>.
29. Colao A., Renata S., Auriemma R.S., Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2016;19(2):210–221. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0677-y>.
30. Giustina A., Bonadonna S., Bugari G., Colao A., Cozzi R., Cannavo S. et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):331–338. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0372>.
31. Giustina A., Mazziotti G., Cannavo 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00142>.
32. Petersenn S., Houchard A., Sert C., Caron P.J., PRIMARYS Study Group. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. *Pituitary.* 2020;23(2):171–181. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01020-3>.

32. Boyd A.E., DeFord L.L., Mares J.E., Leary C.C., Garris J.L., Dagohoy C.G. et al. Improving the success rate of gluteal intramuscular injections. *Pancreas*. 2013;42(5):878–882. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318279d552>.
33. Adelman D.T., Burgess A., Davies P.R. Evaluation of long-acting somatostatin analog injection devices by nurses: a quantitative study. *Med Devices (Auckl)*. 2012;5:103–109. <https://doi.org/10.2147/MDER.S37831>.
34. Adelman D.T., Truong-Thanh X., Feuilly M., Houchard A., Cella D. Evaluation of nurse preferences between the lanreotide autogel new syringe and the octreotide long-acting release syringe: an international simulated-use study (PRESTO). *Adv Ther*. 2020;37(4):1608–1619. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01255-8>.
35. Salvatori R., Nachtigall L.B., Cook D.M., Bonert V., Molitch M.E., Blethen S., et al. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly. *Pituitary*. 2010;13(2):115–122. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0207-x>.
36. Salvatori R., Woodmansee W.W., Molitch M., Gordon M.B., Lomax K.G. Lanreotide extended-release aqueous-gel formulation, injected by patient, partner or healthcare provider in patients with acromegaly in the United States: 1-year data from the SODA registry. *Pituitary*. 2014;17:13–21. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0460-2>.
37. Witek P., Mucha S., Ruchala M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide autogel treatment in acromegaly. *Endokrynologia Polska*. 2016;67(6):572–579. <https://doi.org/10.5603/EP.2016.0066>.
38. Neggers 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. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0215>

Информация об авторах:

Цой Ульяна Александровна, к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; utsoi@mail.ru

Кравчук Екатерина Никодимовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; kravchuke@gmail.com

Далматова Анна Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; dalmatova.anna@mail.ru

Белюсова Лидия Викторовна, заведующая эндокринологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; belousova-vis@mail.ru

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, директор Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; grineva_e@mail.ru

Information about the authors:

Uliana A. Tsoy, Cand. Sci. (Med.), Head of Research Laboratory of Neuroendocrine Tumours, Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; utsoi@mail.ru

Ekaterina N. Kravchuk, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumours, Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; kravchuke@gmail.com

Anna B. Dalmatova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Endocrinology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; dalmatova.anna@mail.ru

Lidia V. Belousova, Head of Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia; belousova-vis@mail.ru

Elena N. Grineva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumours, Centre for Personalized Medicine, Director of Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; grineva_e@mail.ru