

Акромегалия: Новые технологии в лечении

Н.Н.Молитвословова, Е.И.Марова

**Отделение нейроэндокринологии
Эндокринологический научный центр**

Акромегалия

- Тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста у лиц с закончившимся физиологическим ростом
- Смертность среди больных акромегалией превышает в 10 раз таковую в контрольной популяции
- Без лечения около 50% больных умирает в возрасте до 50 лет
- Своевременное адекватное лечение позволяет сократить частоту смертности в 2-5 раз

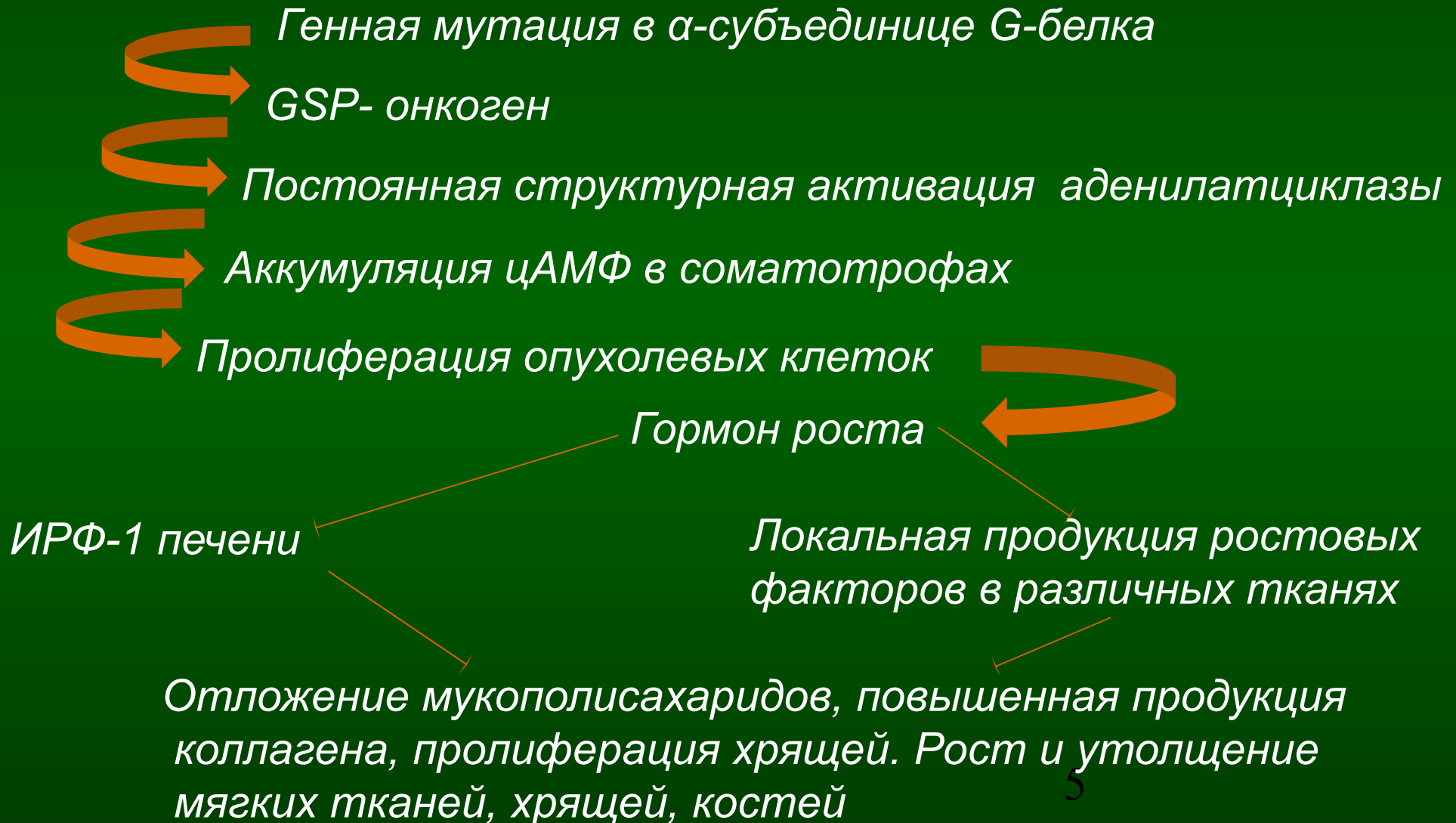
Акромегалия - эпидемиология

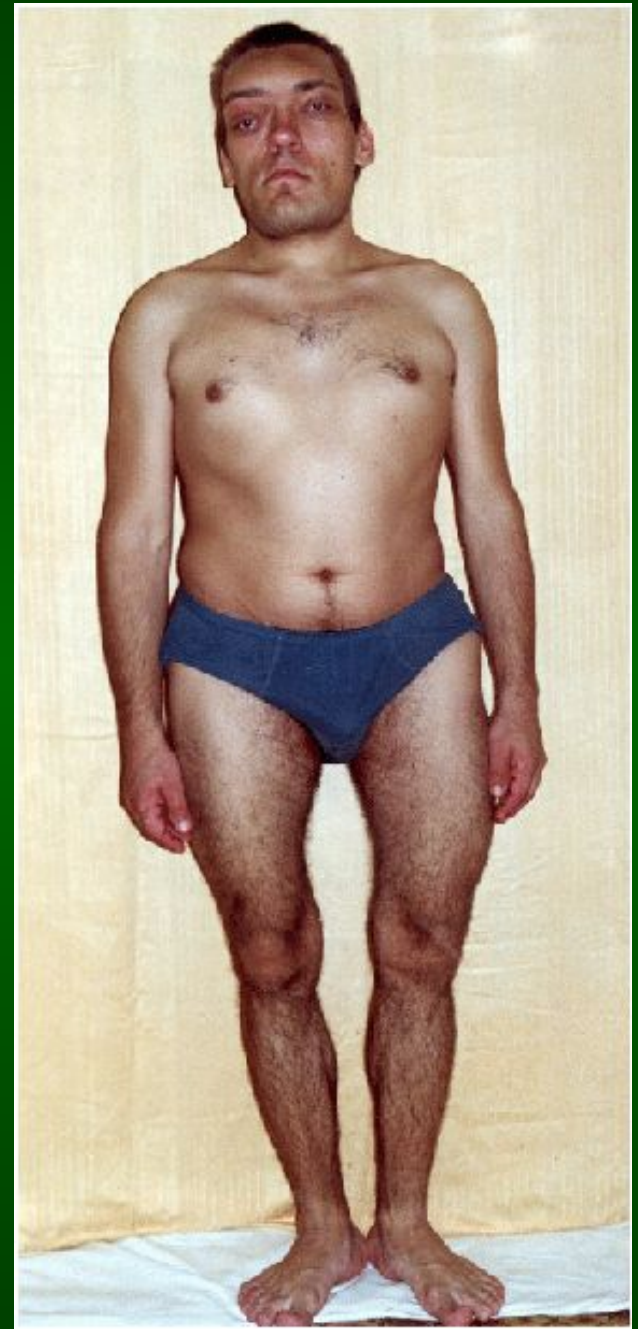
- На 1 миллион населения 50-70 случаев заболевания
- Ежегодно фиксируется 3-4 повторных случая.
- Ежегодно в ЭНЦ РАМН проходит стационарное обследование 72-85 больных:
 - 2-е место по частоте встречаемости от всех нозологий
 - 23% от всех опухолей гипофиза
 - средний возраст 35-45 лет

Основные этио-патогенетические механизмы хронической избыточной секреции СТГ

- Первичная избыточная секреция СТГ аденомой гипофиза (95%)
- СТГ-секретирующая опухоль внегипофизарной локализации: глотка, поджелудочная железа, легкие, яичники, средостение (<2%)
- Повышенная секреция соматолиберина:
 - опухоли гипоталамуса
 - эктопированные соматолиберин-продуцирующие опухоли (карциноид бронхов, ЖКТ, поджелудочной железы, опухоль островков Лангерганса, мелкоклеточный рак легкого)

Механизм образования соматотропином (40-50% аденом)





Основные клинические симптомы и осложнения акромегалии

- Костная система
 - Диастема
 - Прогнатизм
 - Фронтальный гиперостоз
 - Заболевания височно-нижнечелюстного сустава
 - Остеартриты
 - Дорзальный кифоз

Основные клинические симптомы и осложнения акромегалии

- Кожа
 - Acanthosis nigricans
 - Грубые кожные складки, бородавки
 - Аспе, себорея
 - Гирсутизм
 - Профузная потливость, гидраденит

Основные клинические симптомы и осложнения акромегалии

- Эндокринная система и метаболические нарушения
 - Нарушения менструального цикла
 - Снижение либидо и потенции
 - Лакторея с/без гиперпролактинемии
 - Зоб с/без узлов с/без нарушения функции
 - Нарушение толерантности к глюкозе и диабет
 - Гипертриглицеридемия
 - Гиперкальциурия с уролитиазом
 - Холелитиаз

Основные клинические симптомы и осложнения акромегалии

- Центральная и периферическая нервная системы
 - Сужение полей зрения
 - Парез черепно-мозговых нервов
 - Синдром карпального канала
 - Проксимальная миопатия
 - Радикулопатия

Основные клинические симптомы и осложнения акромегалии

- Сердечно-сосудистая система
 - Артериальная гипертензия
 - Кардиомиопатия (гипертрофия левого желудочка, дилатация камер, нарушения сердечного ритма)
 - ИБС
 - Нарушение мозгового кровообращения
- Система органов дыхания
 - Ночные апноэ (обструктивные и центральные)
 - Рестриктивные заболевания
- Онкологические заболевания
 - Аденоматозные полипы
 - Рак толстой кишки

Рентгенографические признаки акромегалии

- Аденома гипофиза
 - Явные признаки:
 - Увеличение размеров турецкого седла
 - Двухконтурность турецкого седла
 - Косвенные признаки:
 - Локальный или тотальный остеопороз спинки или стенок седла
 - Локальное истончение стенки седла
 - Истончение передних и задних клиновидных отростков

Рентгенографические признаки акромегалии

- Утолщение костей черепа
- Эндокраниоз
- Выраженная пневматизация костей лицевого черепа и пирамид височных костей
- Гипертрофический остеопороз
- ТМТС > 22 мм

Диагностические маркеры акромегалии

- СТГ
 - базальный или случайный
 - каждые 10 мин в течение 24 ч
- Тест с тиролиберином и соматолиберином
- ИРФ-1 связывающий белок-3
- Соматолиберин в крови
- СТГ в крови из нижних кавернозных синусов
- СТГ в суточной моче
- СТГ в течение ОГТТ
- ИРФ-1 (соматомедин С)

Причины повышения СТГ, не обусловленного акромегалией

- Боль
- Беременность
- Пубертатный период
- Стресс
- Хронические заболевания почек
- Заболевания сердца
- Сахарный диабет
- Плохое питание, недоедание
- Длительное голодание

Преимущества ИРФ-1 как диагностического маркера в сравнении с СТГ

- ИРФ-1 в конечном итоге ответственен за большинство клинических проявлений акромегалии
- Уровень ИРФ-1 отражает средний уровень СТГ за предшествующий день
- ИРФ-1 в отличие от СТГ не подвержен колебаниям в течение короткого периода времени благодаря длительному периоду полужизни
- Даже незначительно повышенный уровень СТГ сопровождается высоким уровнем ИРФ-1

Критерии исключения акромегалии

- Случайный уровень СТГ $<0,4$ нг/мл
- Нормальный уровень ИРФ-1
- Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ <1 нг/мл (2,7 мЕд/л)
- Средний интегрированный уровень СТГ за сутки $<2,5$ нг/мл

Диагностический алгоритм (с целью определения дальнейшей лечебной тактики)

- Определение уровня пролактина в крови для решения вопроса о возможности лечения агонистами дофамина
- Исследование функционального состояния гипофиза и периферических эндокринных желез
- МРТ (с контрастным усилением) с целью визуализации аденомы гипофиза, определения ее размеров, характера распространения
- Оценка состояния зрения

Цели лечения акромегалии

- Устранение клинических симптомов заболевания
- Нормализация секреции СТГ и ИРФ-1
- Ликвидация источника избыточной продукции СТГ

Методы лечения акромегалии

- Хирургический (транскраниальная и транссфеноидальная аденомэктомия)
- Лучевой (дистанционная гамма-терапия, протонотерапия, гамма-нож)
- Медикаментозный (аналоги соматостатина, агонисты дофамина, антагонисты рецепторов гормона роста)

Основные факторы, определяющие выбор метода лечения

- Состояние зрения
- Размеры и характер роста аденомы
- Уровень гормона роста
- Возраст больного
- Наличие тяжелых сопутствующих соматических нарушений
- Желание больного

Критерии ремиссии акромегалии

Степень контроля	Критерии
Полная ремиссия	<ul style="list-style-type: none">• Отсутствие клинических признаков активности• СТГ базальный < 2,5 нг/мл• Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л)• Нормальный уровень ИРФ-1 соответственно полу и возрасту
Неполная ремиссия	<ul style="list-style-type: none">• Отсутствие клинических признаков активности• Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг/мл (2,7 мЕд/л) <i>или</i> повышенный уровень ИРФ-1
Отсутствие ремиссии	<ul style="list-style-type: none">• Наличие клинических признаков активности• Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л)• Повышенный уровень ИРФ-1

Критерии ремиссии акромегалии

- До 2000 года
 - СТГ базальный < 5 нг/мл
 - СТГ на фоне ОГТТ < 2 нг/мл
 - Нормальный уровень ИРФ-1
- После 2000 года
 - СТГ базальный $< 2,5$ нг/мл
 - СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл
 - Нормальный уровень ИРФ-1

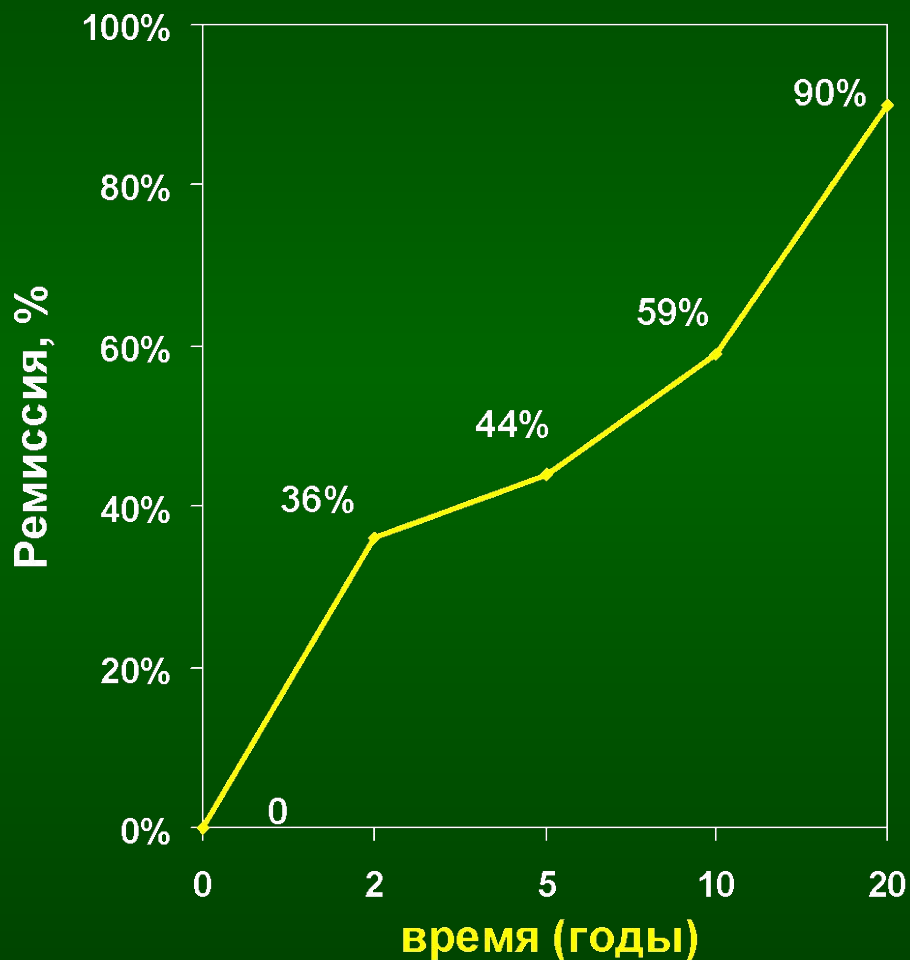
Результаты трансфеноидальной аденомэктомии при акромегалии

Размеры и характер роста аденомы		Ремиссия %	
		Критерии до 2000 года	Критерии после 2000 года
Микроаденома		78 - 88	72
Макроаденома	Эндоселлярная	78	74
Экстраселлярная (71,8%)	Параселлярная	44	40
	Супра-, без зрительных нарушений	48	44
	Супра-, со зрительными нарушениями	37	33
Гигантская		0	0

Условия успешной операции

- Размеры аденомы
 - микроаденома
 - макроаденома без экстраселлярного распространения
- Квалификация нейрохирурга — опыт не менее 200 операций с применением эндоскопического контроля, нейронавигации, интраоперационный гормональный контроль
- Отсутствие морфологических признаков «агрессии» опухоли (атипия клеток, множество митозов)
- Отсутствие признаков инвазии (инфильтрация или перфорация диафрагмы турецкого седла, твёрдой мозговой оболочки, кливуса, кавернозных синусов)

Эффективность лучевой терапии



ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Гамма-терапия

- В настоящее время не применяется в качестве первичного метода лечения.
- Показана как дополнительная терапия после удаления «агрессивных» опухолей гипофиза (инвазивных, при неблагоприятной гистологической картине) с целью предупреждения продолженного роста аденомы или ее рецидива.
- Необходима комбинация с медикаментозным лечением ввиду отсроченности эффекта.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Протонотерапия

- Эффективна как первичный метод лечения при наличии эндоселлярной аденомы с умеренной функциональной активностью (СТГ не более 20 нг/мл)
- Необходима комбинация с медикаментозным лечением ввиду отсроченности эффекта
- Главное осложнение - гипопитуитаризм
- Возможно назначение в качестве дополнительной терапии к хирургическому лечению

Акромегалия

Эффективность различных методов лечения
(на основании анализа обследования и лечения в ЭНЦ РАМН
300 больных за 14-летний период)

Вид лечения	Аденомэктомия	Протоно - терапия	Агонисты дофамина
Ремиссия заболевания	78-88%* 33-48%**	39%	25%
Сроки наступления эффекта	5 - 45 суток	2 - 5 лет	6 - 12 месяцев

*эндоселлярная микро- и макроаденома (28%)
**экстраселлярная макроаденома (72%)

Стереотактическая радиохирургия (гамма-нож)

- Облучение с помощью однократной высокой дозы ионизирующего излучения узким фокусирующим пучком
- Полная ремиссия заболевания - у 54% лиц через 6 лет
- Уменьшение размера аденомы - у 58% лиц через 2 года
- Частота гипопитуитаризма - не более 7%

Медикаментозное лечение акромегалии

Группы препаратов	Эффективная доза	Ремиссия (%)	
I. Агонисты дофамина 1. Бромкриптин (Парлодел) 2. Квинаголид (Норпролак) 3. Каберголин (Достинекс)	до 20 мг/сут до 0,6 мг/сут до 0,5 мг/сут	10–20 <40 ≤53 (при исходном ИРФ-1 <750 мкг/л)	Препараты, применяемые только при относительно невысоком уровне ИРФ-1
II. Аналоги соматостатина (АС) 1. Октреотид (Сандостатин) 2. Ланреотид (Соматулин) 3. Октреотид LAR (Сандостатин ЛАР)	100 мкг п/к 3 р/сут 30 мг в/м 1 раз в 10–14 дней 20–30 мг в/м 1 раз в 28 дней	До 80 62 (48-70) 72 (65-88)	Препараты выбора (первой линии)
III. Антагонисты рецепторов 1. Пегвисомант	20 мкг п/к 1 р/сут	90	Препараты второй линии 1) при неэффективности АС в течение 3 мес; 2) при выраженных побочных эффектах АС в течение 6 мес

Эффективность каберголина

Характеристика пациентов	Уровень ИРФ-1 на фоне терапии	% нормализации
Исходный уровень ИРФ-1 менее 750 нг/мл	300-450 нг/мл	85
	менее 300 нг/мл	53
Исходный уровень ИРФ-1 более 750 нг/мл	300-450 нг/мл	38
	менее 300 нг/мл	17
Смешанная аденома	300-450 нг/мл	81
	менее 300 нг/мл	50
СТГ-секретирующая аденома	300-450 нг/мл	62
	менее 300 нг/мл	35

Агонисты дофамина

- В большинстве случаев как дополнительная терапия к хирургическому лечению и/или лучевой терапии.
- В качестве монотерапии – при «мягкой» акромегалии, сопутствующей гиперпродукции пролактина , наличии абсолютных противопоказаний, либо категорическом отказе от хирургического лечения.

Аналоги соматостатина

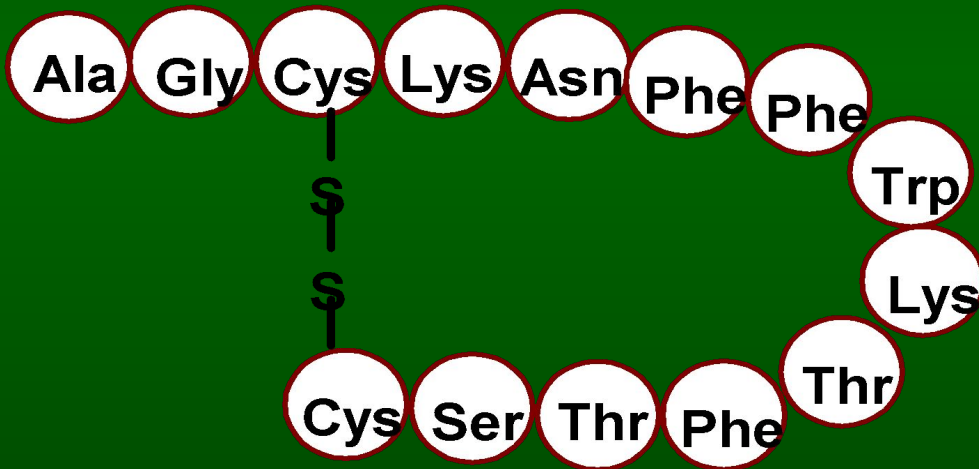
- Ланреотид (Соматулин) - пролонгированная форма - 30 мг в/м x 1 раз в 10-14 дней (Ипсен)



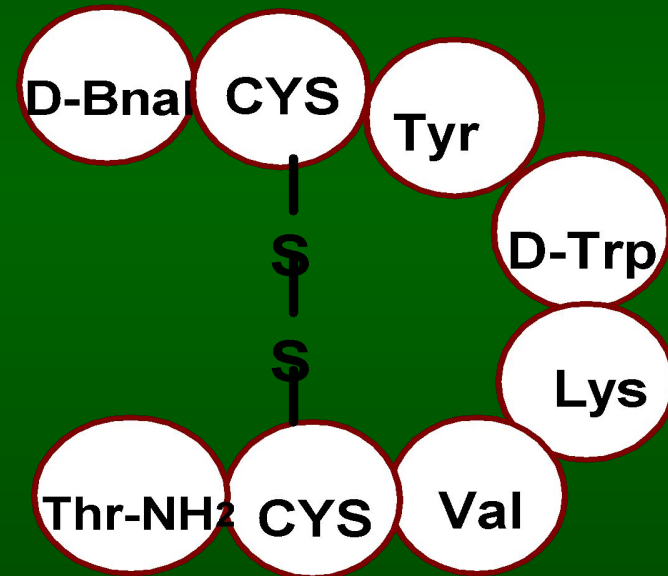
- Октреотид (сандостатин) - подкожные инъекции по 100 мкг x 3 раза в день.
- Сандостатин ЛАР - пролонгированная форма- 20-30 мг в/м 1 раз в 28 дней.

Соматулин (ланреотид)

Соматулин – синтетический аналог соматостатина

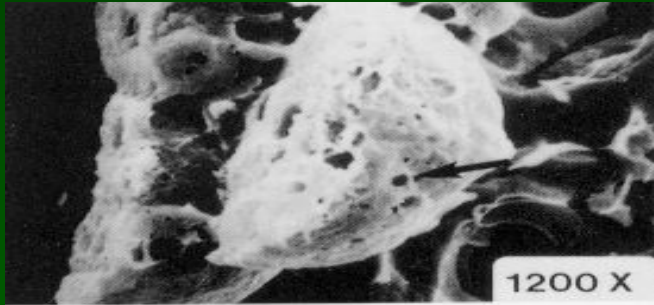


Соматостатин

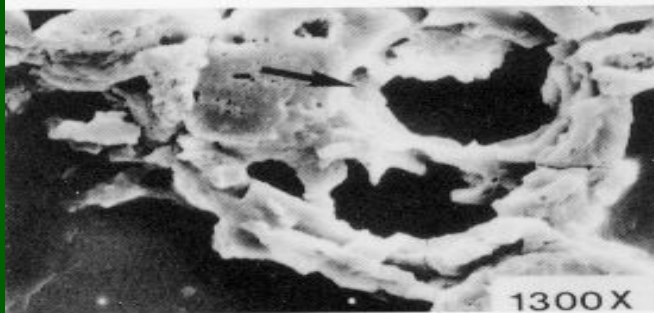


Соматулин

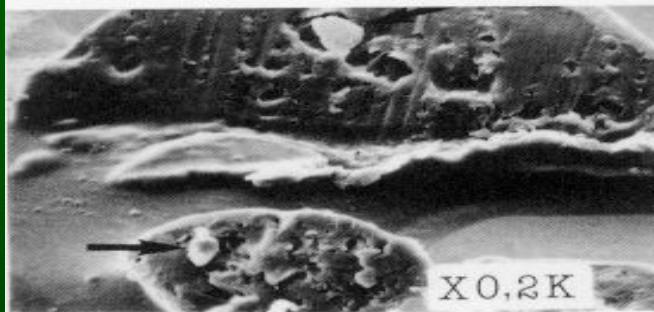
Микросферы



Bio-diffusion

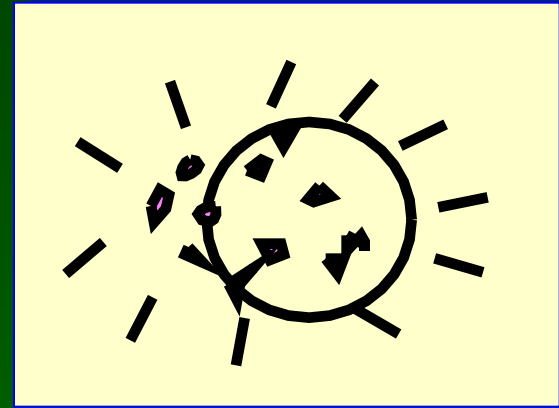


Bio-érosion

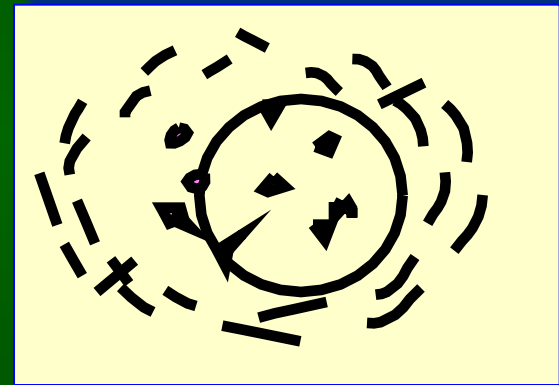


Délitement

Диффузия



Био эрозия

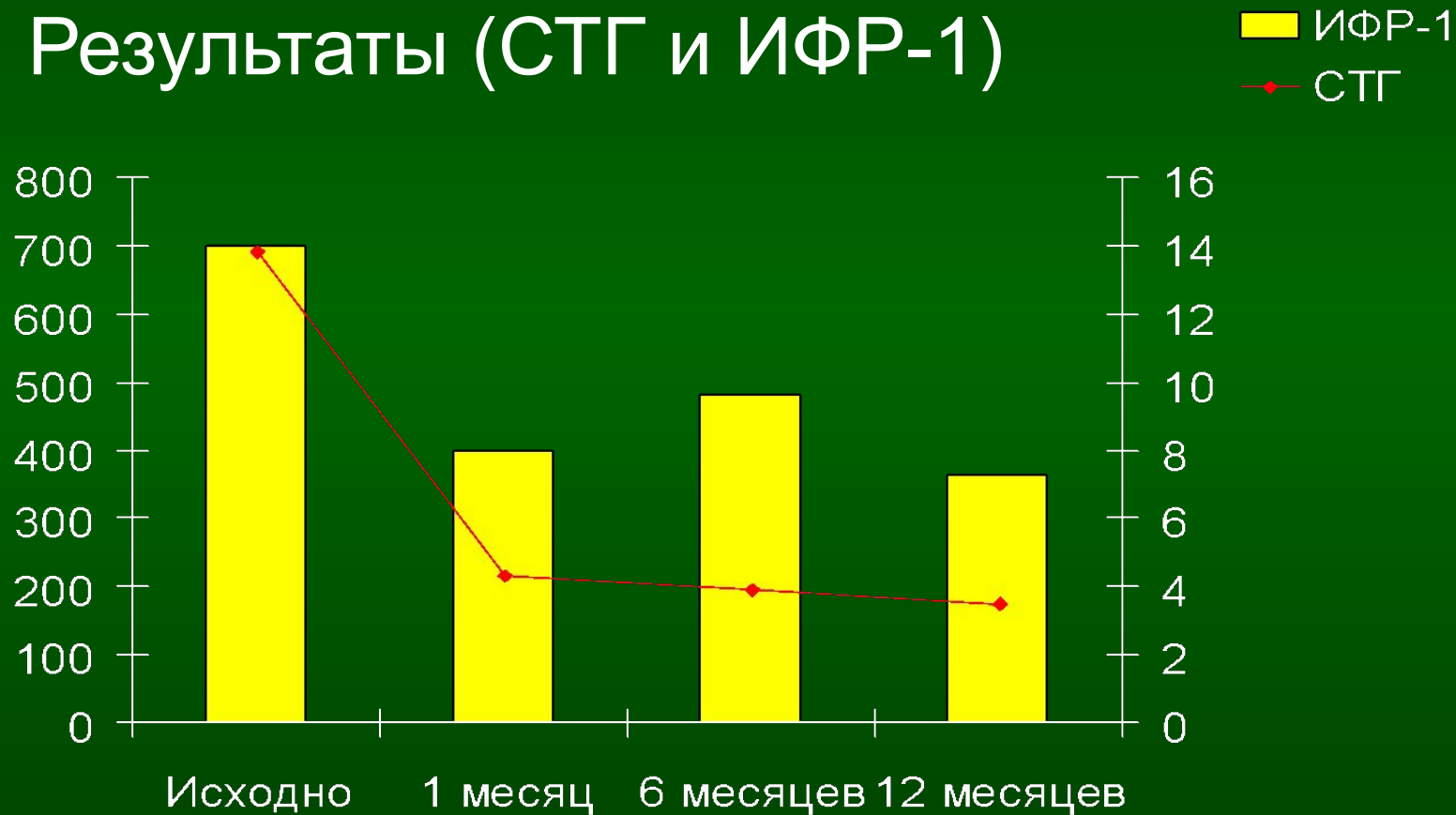


Растворение матрицы



Соматулин 30 мг

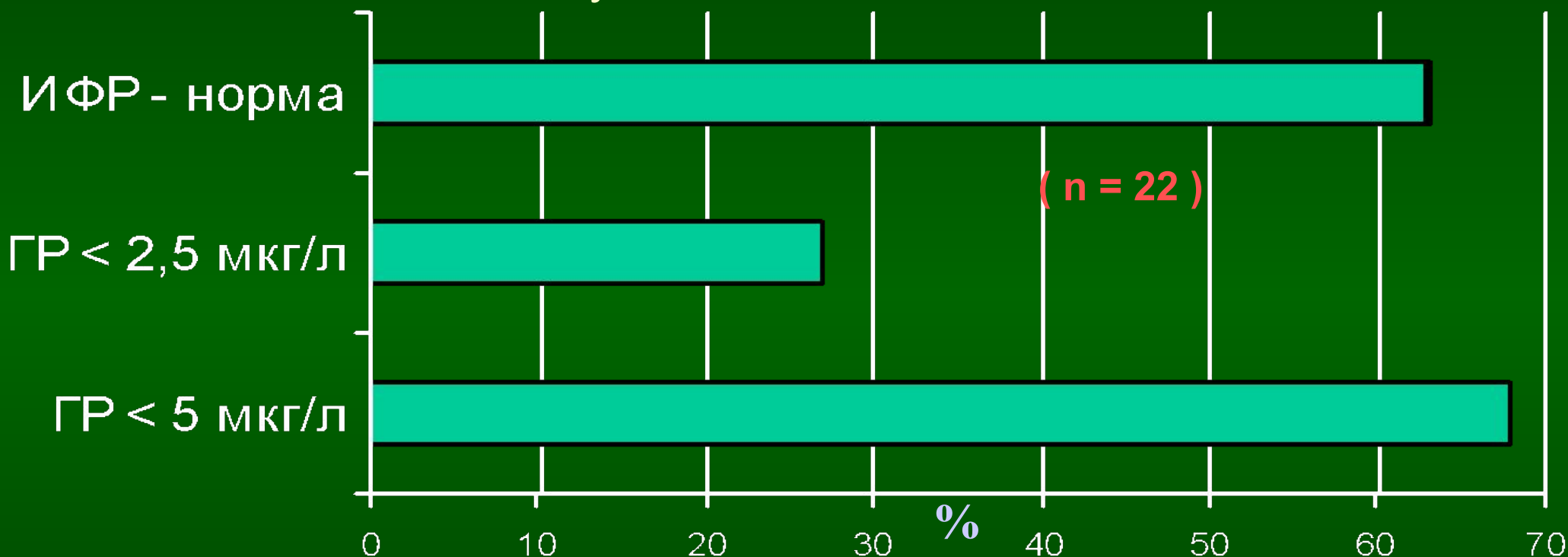
- Результаты (СТГ и ИФР-1)



Соматулин в лечении акромегалии

3-х летнее исследование

Результаты лечения



- Не отмечено привыкания

- Размер опухоли : Значительное уменьшение на 25 % (макроаденомы)

Нет изменений у пациентов с микроаденомами или
интраселлярными опухолями

Результаты терапии аналогами соматостатина*

- Стойкая ремиссия заболевания -70 -78% больных
- Уменьшение размера аденомы - 20-50% больных
- Степень уменьшения - до 45% от исходного объема аденомы

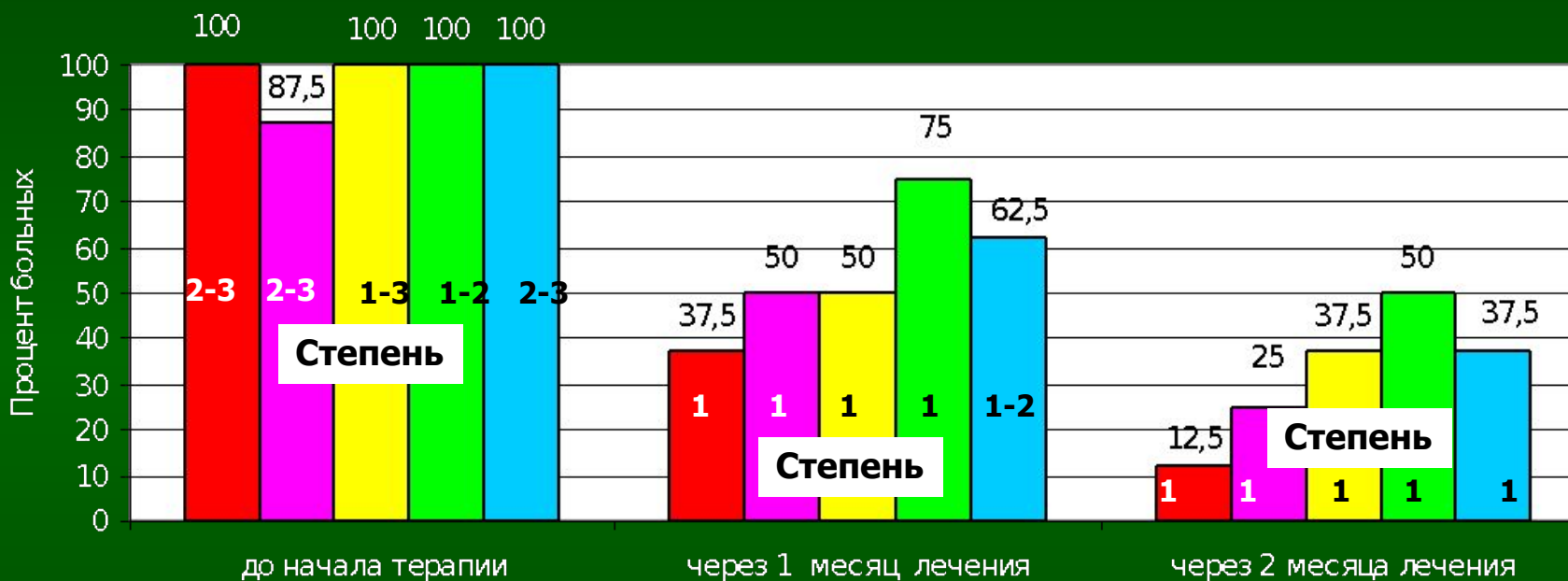
*Результаты лечения 526 больных в различных центрах мира

Эффективность пролонгированных аналогов соматостатина в лечении акромегалии

	Ланреотид* n=16	Сандостатин ЛАР n=30
Сроки лечения	2-12 месяцев	3-12 месяцев
Клиническое улучшение	16 (100%)	30 (100%)
Снижение уровня СТГ (нг/мл)	11 (68.7%)	15 (50%)
Нормализация уровня СТГ (нг/мл)	3 (21%)	12 (33.3%)
Уменьшение размеров опухоли (по данным МРТ)	5 из 10 (50%)	5 из 15 (33,3%)

* данные доложены на 6 Европейском Конгрессе по Эндокринологии, Молитвослова Н.Н., Иловайская И.А., Марова Е.И., 2003, Франция

Динамика клинических симптомов акромегалии на фоне лечения Соматулином

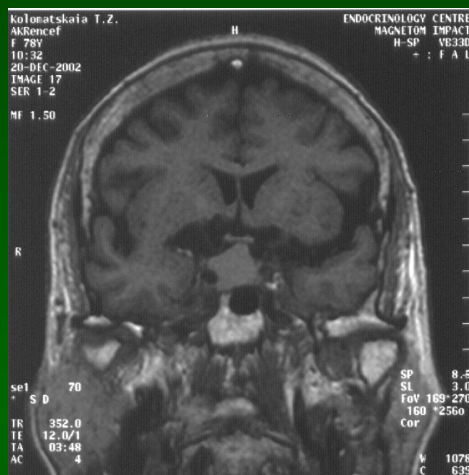


- Потливость
- Головная боль
- Отечность
- Боли в суставах, позвоночнике
- Слабость

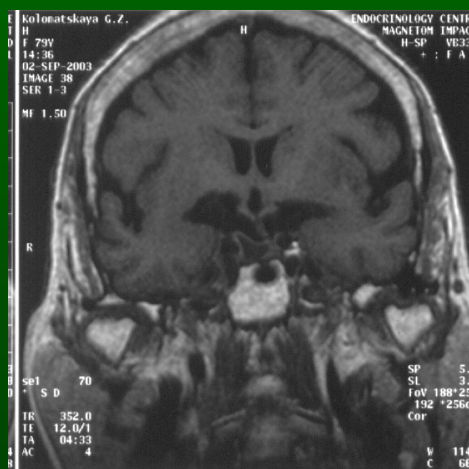
- Период
- Степень выраженности симптомов оценивалась по шкале 0-3:
 - 0 – отсутствие симптомов
 - 1- незначительные проявления
 - 2- умеренные проявления
 - 3- тяжелая форма проявлений

Динамика размеров аденомы гипофиза

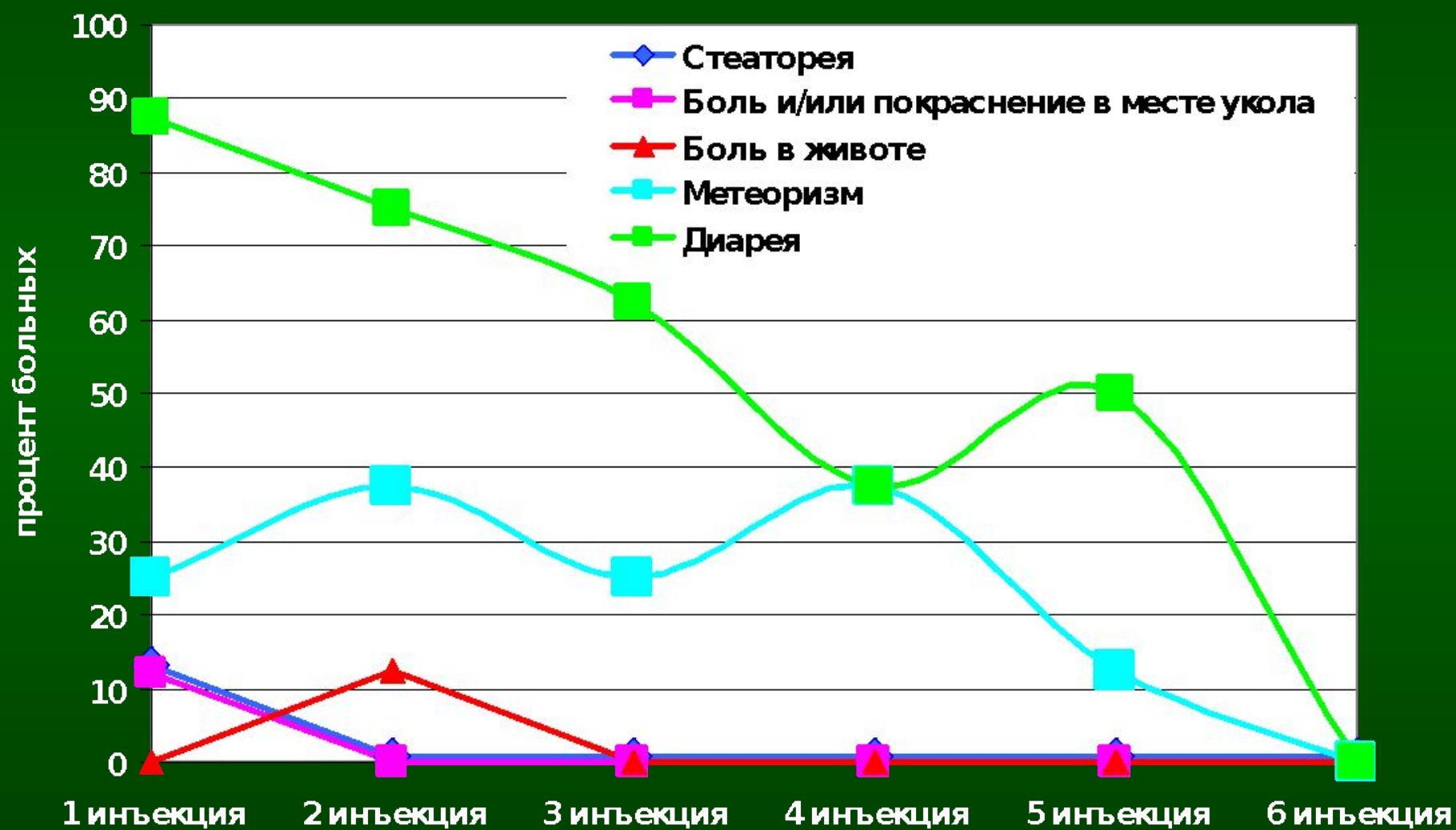
До лечения



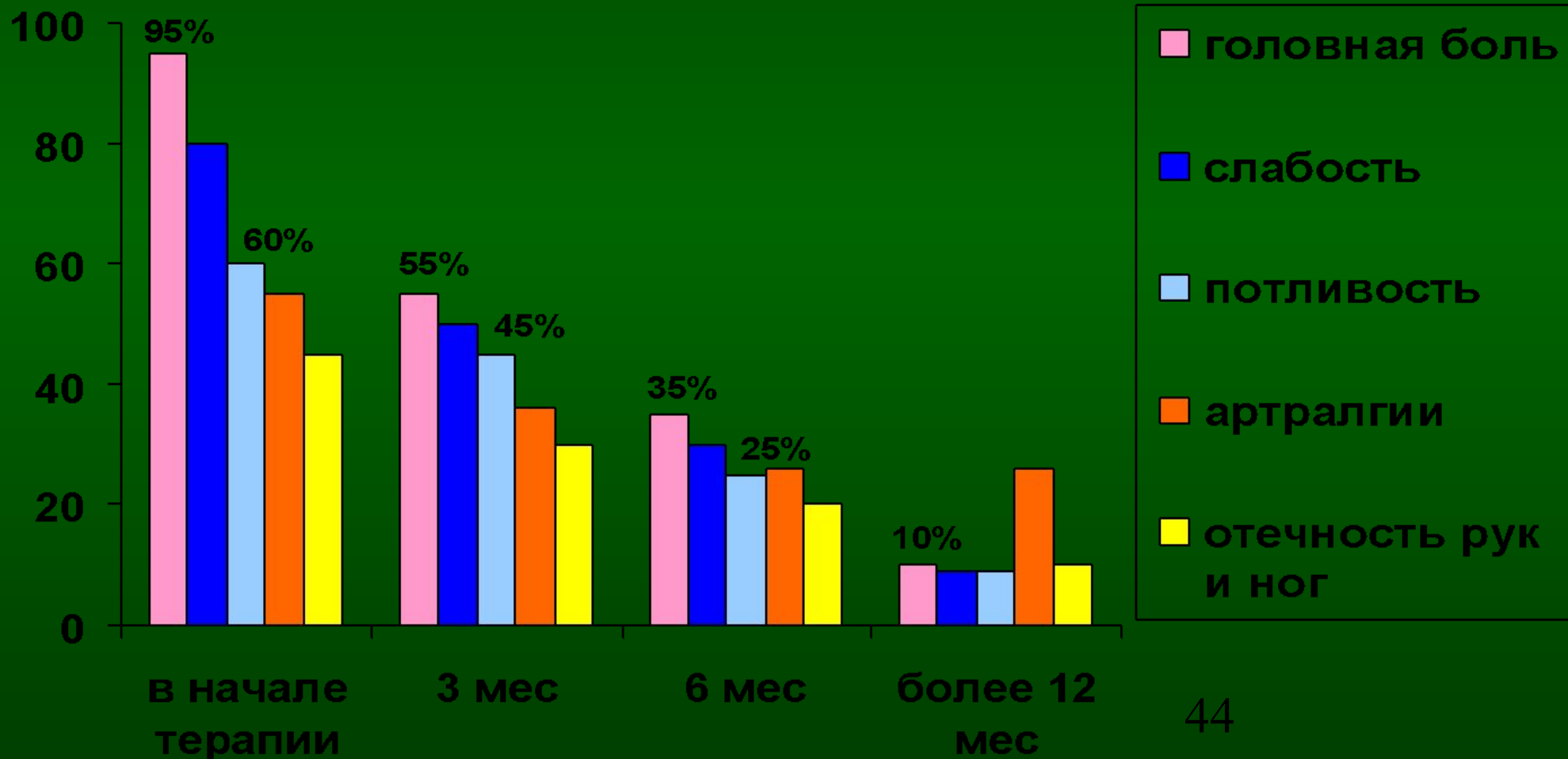
Через 6мес.
терапии
Соматулином



Оценка безопасности препарата (частота побочных эффектов)

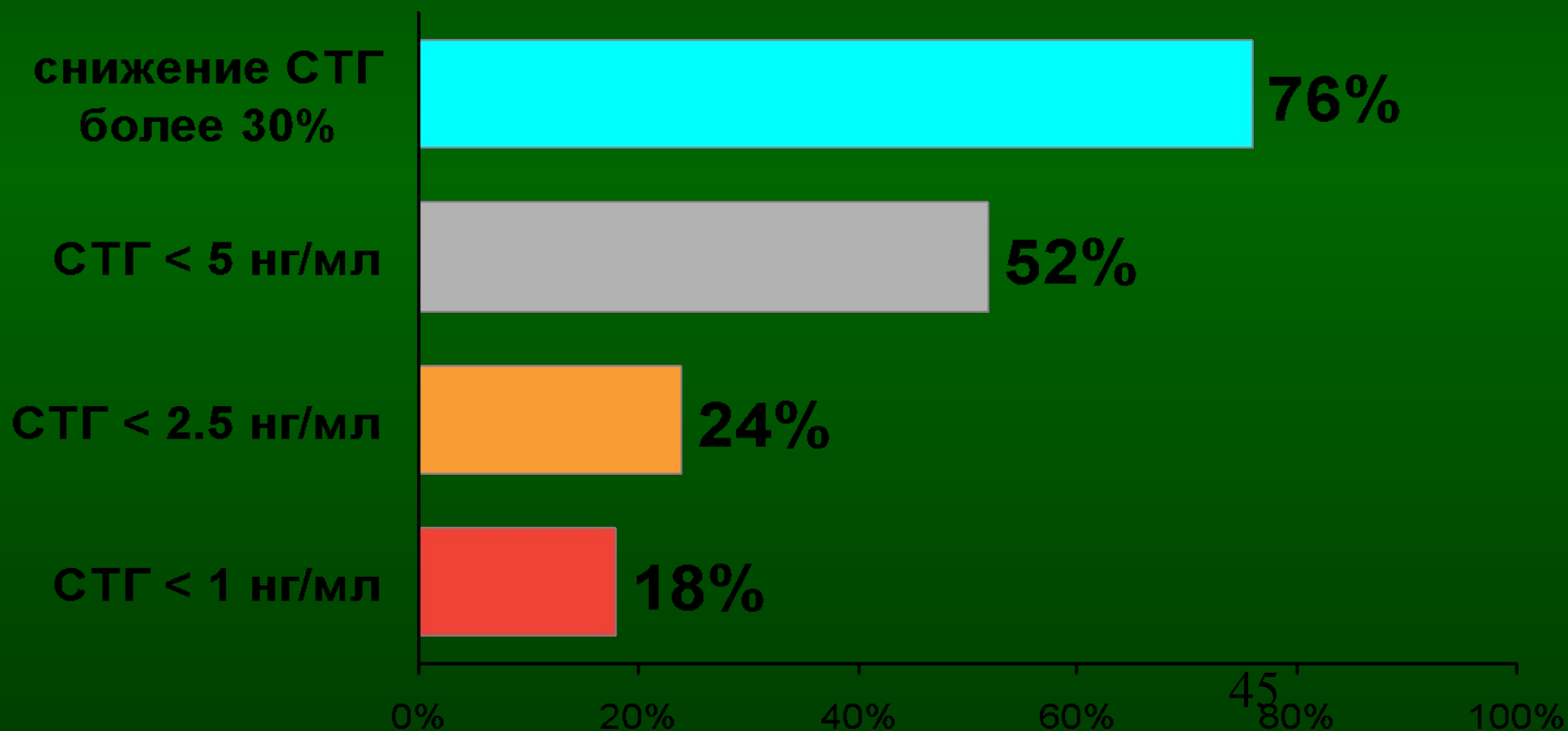


Динамика выраженности клинических симптомов на фоне терапии Сандостатином ЛАР

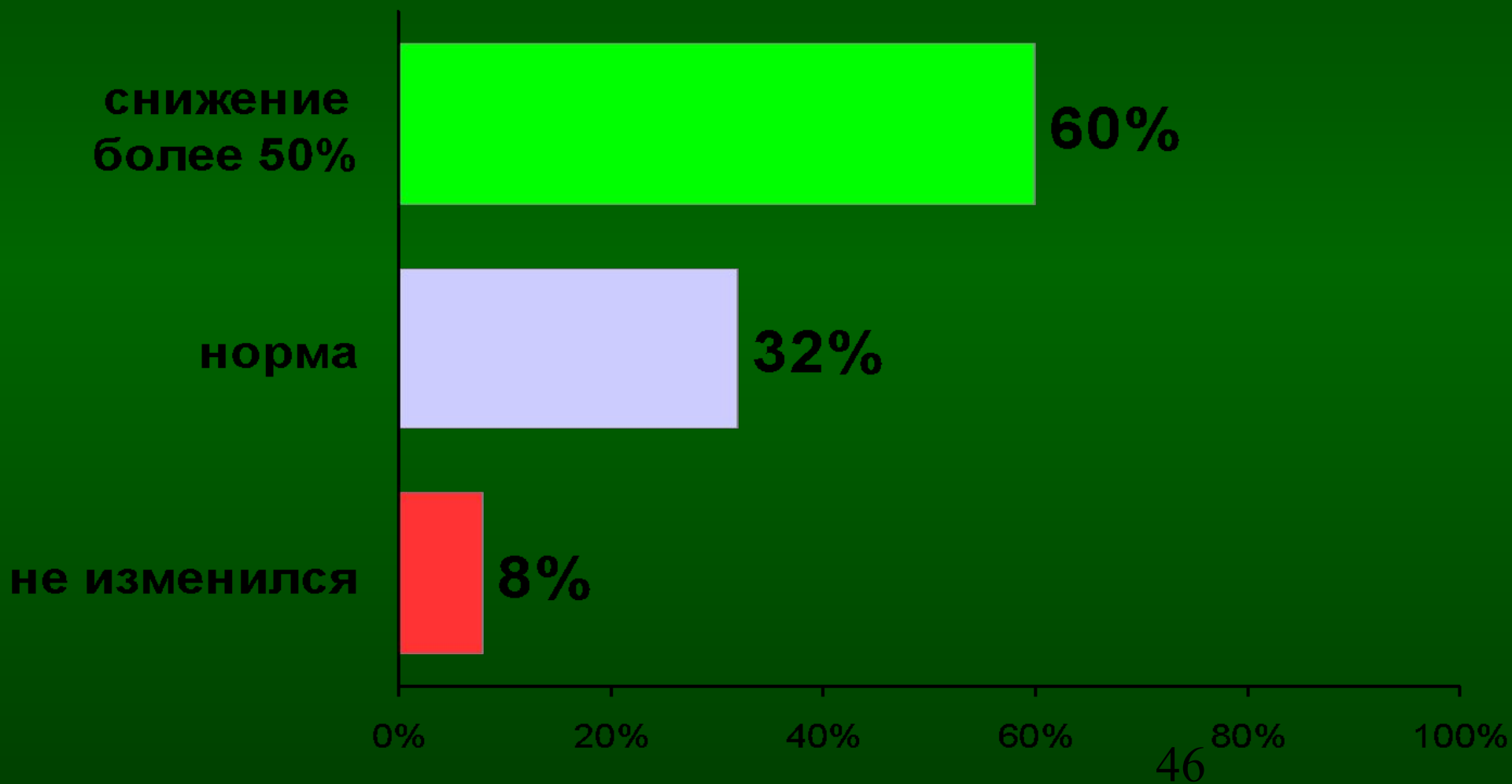


Контроль уровня СТГ на фоне терапии Сандостатином ЛАР

Определение СТГ на фоне ОГТТ проведено у 19 из 27 пациентов



Контроль уровня ИРФ-1 на фоне терапии Сандостатином ЛАР



Показания к применению аналогов соматостатина

- Первичный метод лечения при наличии противопоказаний или отказе больного от оперативного лечения.
- Дополнительная терапия к хирургическому лечению и лучевой терапии.
- Предоперационная подготовка.

Пегвисомант

- Генноинженерный, 8-ми аминокислотный аналог гормона роста с 9-ю мутациями
- Высокоселективный лиганд для рецепторов гормона роста без перекрестной реакции с другими рецепторами
- Антагонист рецепторов гормона роста
- **Дозы** - 10-40 мг подкожно ежедневно

Пегвисомант

Эффекты

- Нормализует уровень ИРФ-1 в 97% случаев
- Корректирует нарушения метаболизма
- Ликвидирует гиперинсулинемию
- Восстанавливает уровень лептина и состав тела
- Нормализует показатели костного ремоделирования
- Восстанавливает показатели липидного обмена

Пегвисомант

Место в медикаментозном лечении акромегалии

Длительно
действующие аналоги
соматостатина

Отсутствие эффекта
при лечении в течение
более 3-х месяцев

Сохранение побочных
эффектов, не смотря на
высокую эффективность
при лечении в течение
более 6 месяцев

Терапия пегвисомантом

Перспективы медикаментозной терапии

- Совершенствование форм аналогов соматостатина:
 - Соматулин 60 мг в/м с частотой инъекций 1 раз в 21-45 дней
 - Соматулин - аутогель в концентрации 60, 90 и 120 мг, подкожно 1 раз в 28-56 дней со снижением в 4 раза частоты побочных эффектов



Соматулин Аутожелъ



Простое введение

Перспективы медикаментозной терапии

- Повышение эффективности препаратов - аналогов соматостина
- SOM 230-обладает высокой связывающей способностью со всеми подтипами соматоститиновых рецепторов, кроме sst4
- BIM 23244-имеет 30-ти кратную степень повышения связывания с sst5
- Молекулы- «химеры»-BIM23A387, BIM23A758, BIM23A760-содержат аналог соматостатина и агонист дофамина