

# **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

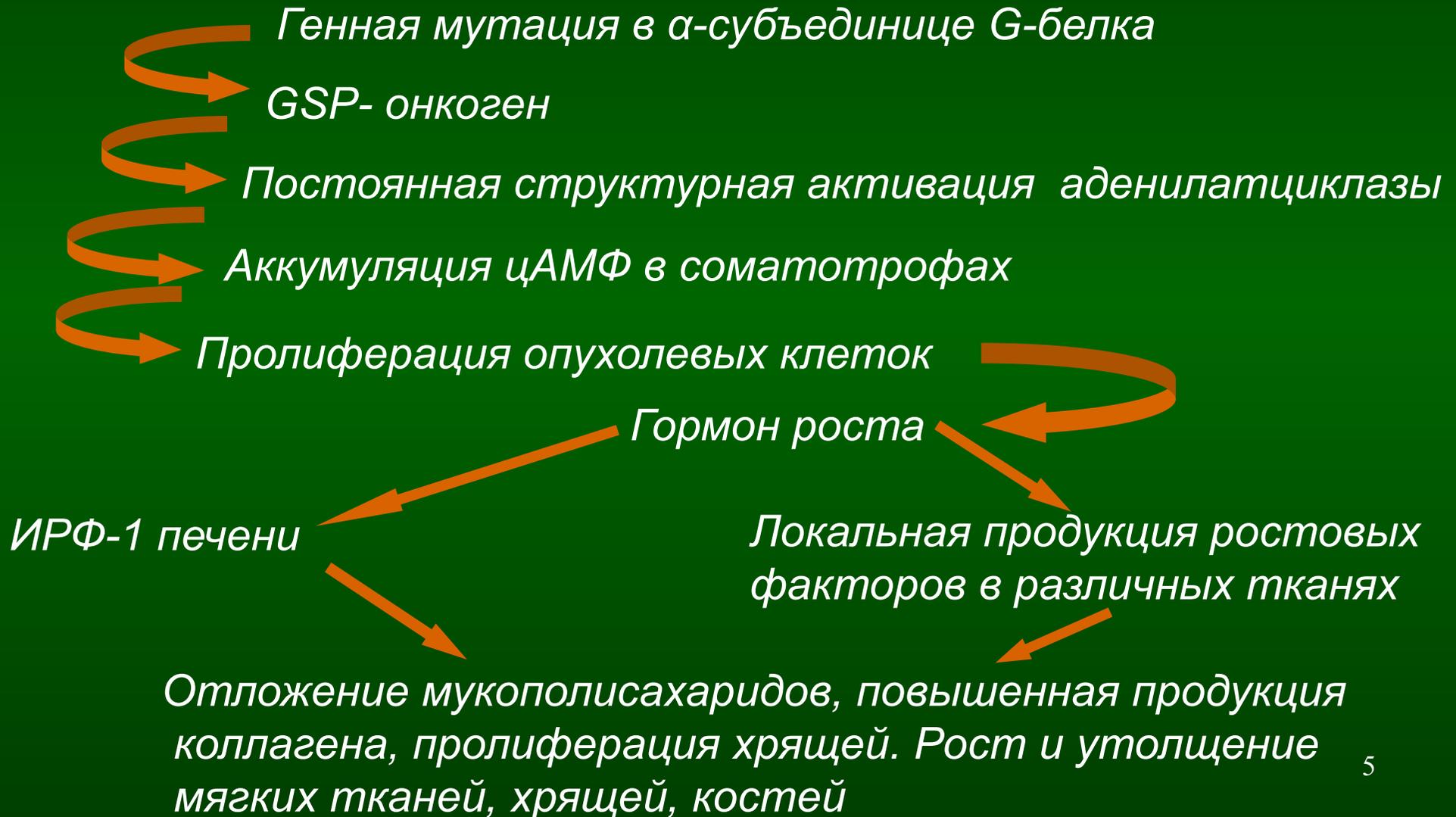
# Акромегалия - эпидемиология

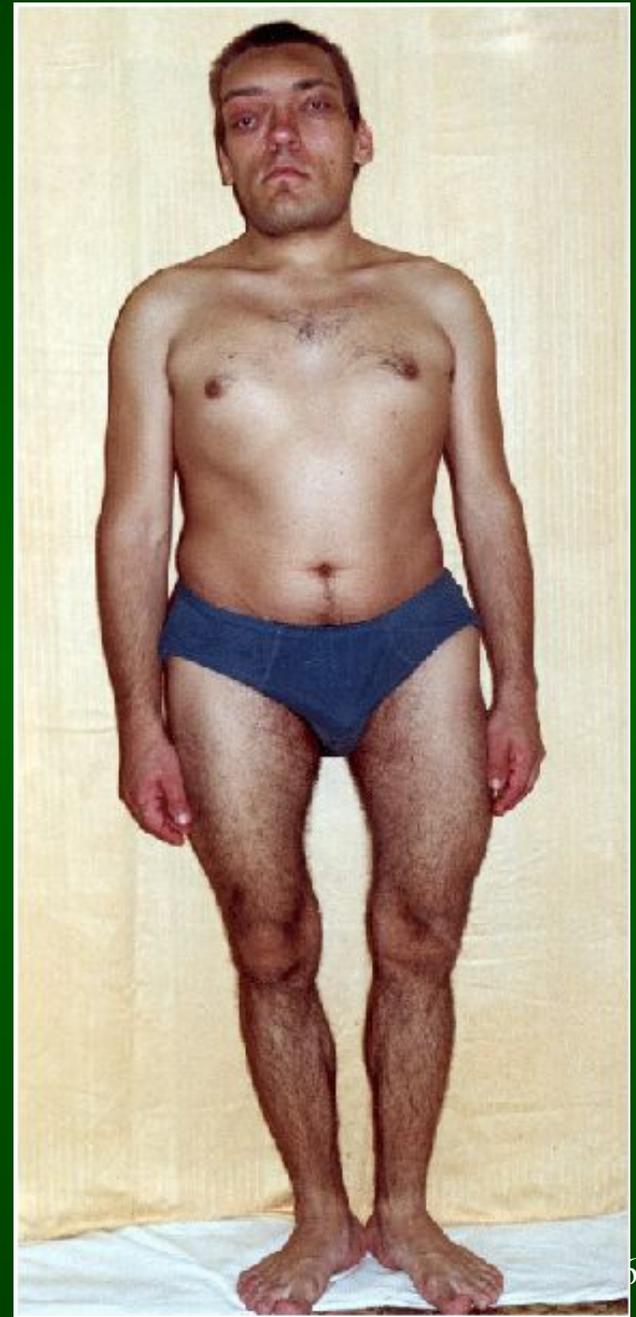
- На 1 миллион населения 50-70 случаев заболевания
- Ежегодно фиксируется 3-4 повторных случая.
- Ежегодно в ЭНЦ РАМН проходит стационарное обследование 72-85 больных:
  - 2-е место по частоте встречаемости от всех нозологий
  - 23% от всех опухолей гипофиза
  - средний возраст 35-45 лет

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

# 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

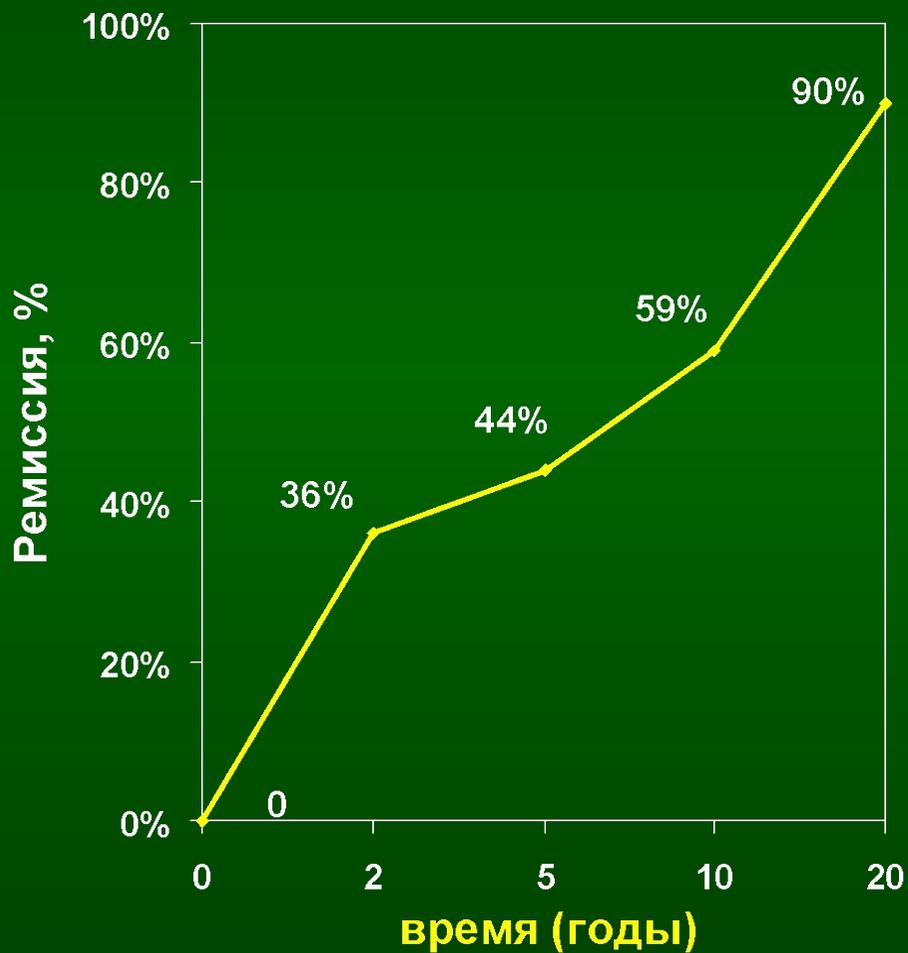
# Результаты трансфеноидальной аденомэктомии при акромегалии

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

## Протоноterapia

- 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 <sup>31</sup> 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

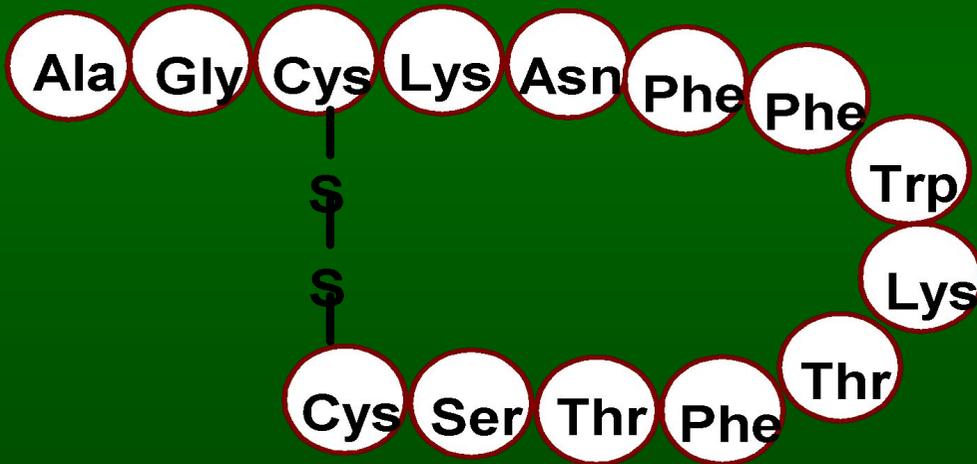
- Ланреотид (Соматулин) - пролонгированная форма - 30 мг в/м x 1 раз в 10-14 дней (Ипсен)



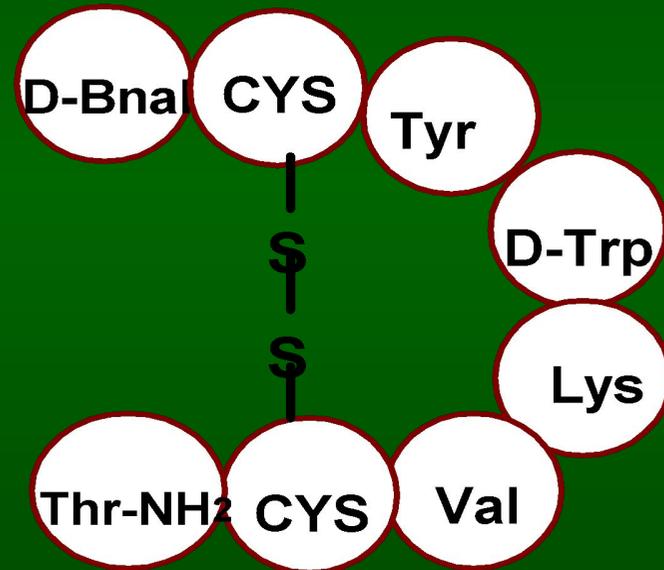
- Октреотид (сандостатин) - подкожные инъекции по 100 мкг x 3 раза в день.
- Сандостатин ЛАР - пролонгированная форма- 20-30 мг в/м 1 раз в 28 дней.

# Соматулин (ланреотид)

Соматулин – синтетический аналог соматостатина

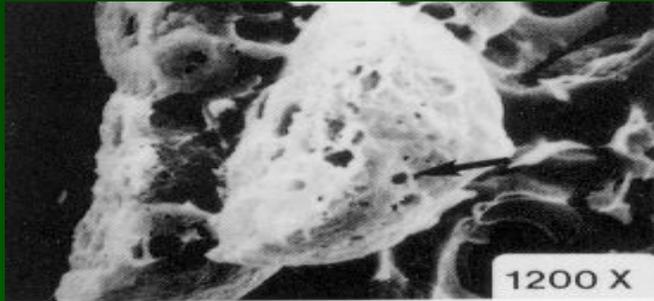


Соматостатин

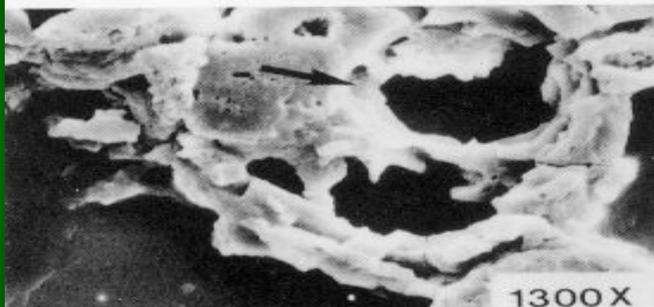


Соматулин

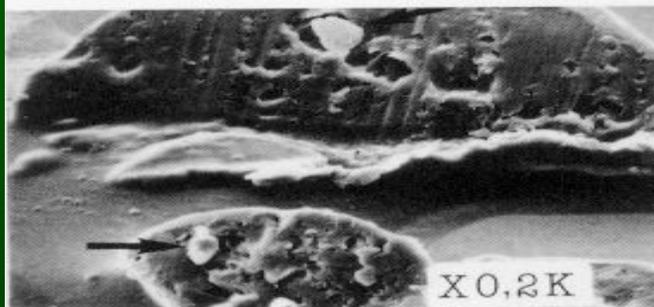
# Микросферы



Bio-diffusion

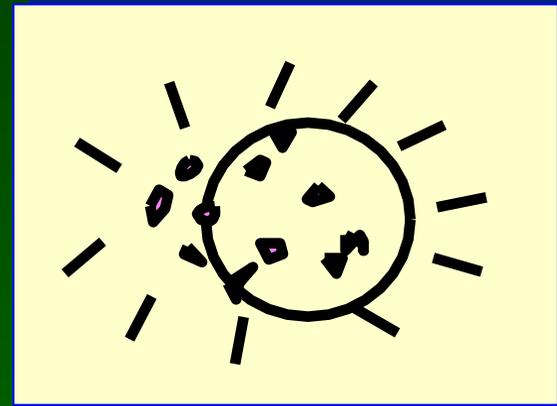


Bio-érosion

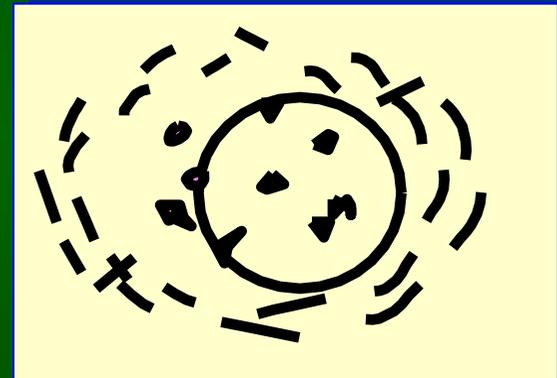


Délitement

Диффузия



Био эрозия

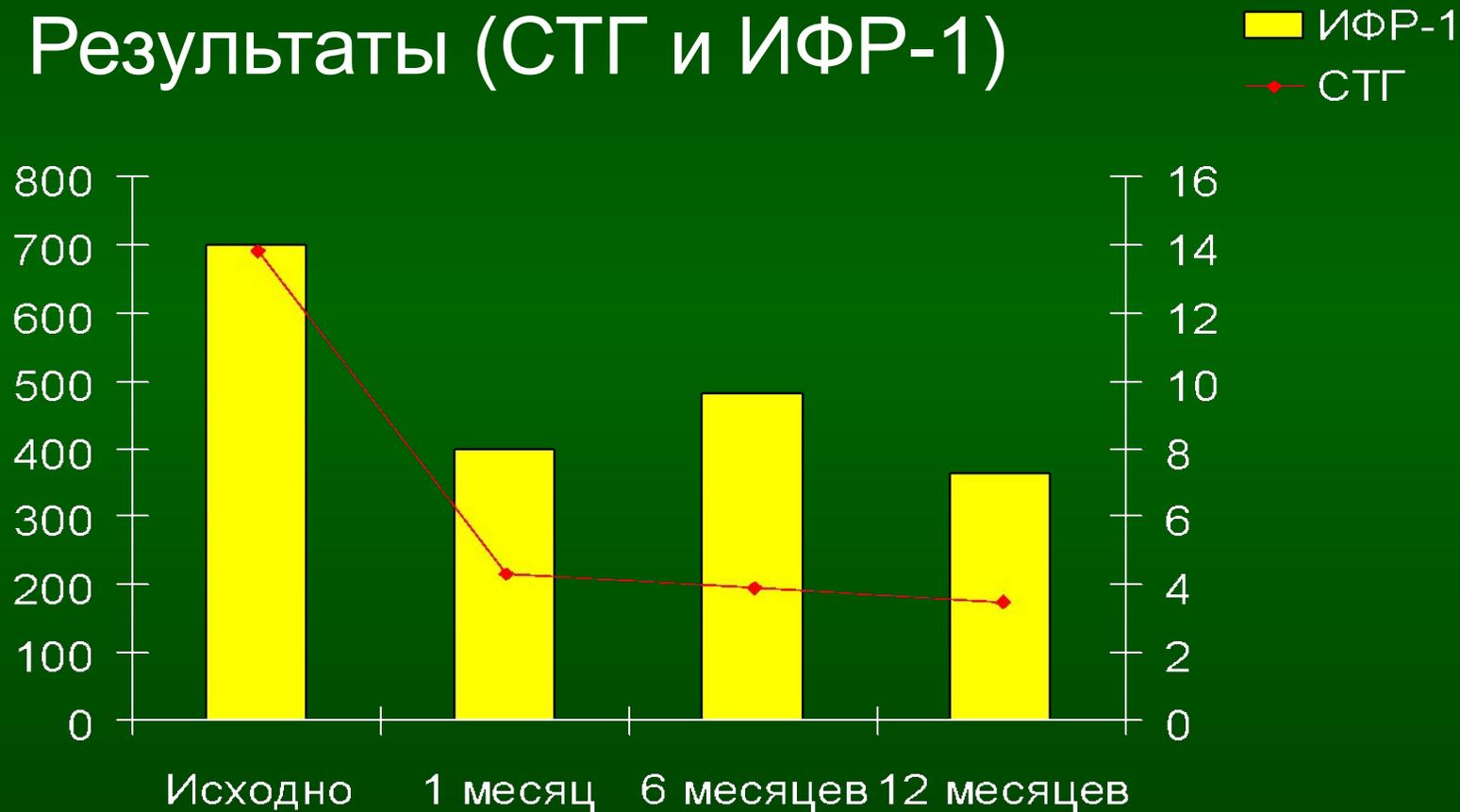


Растворение матрицы



# Соматулин 30 мг

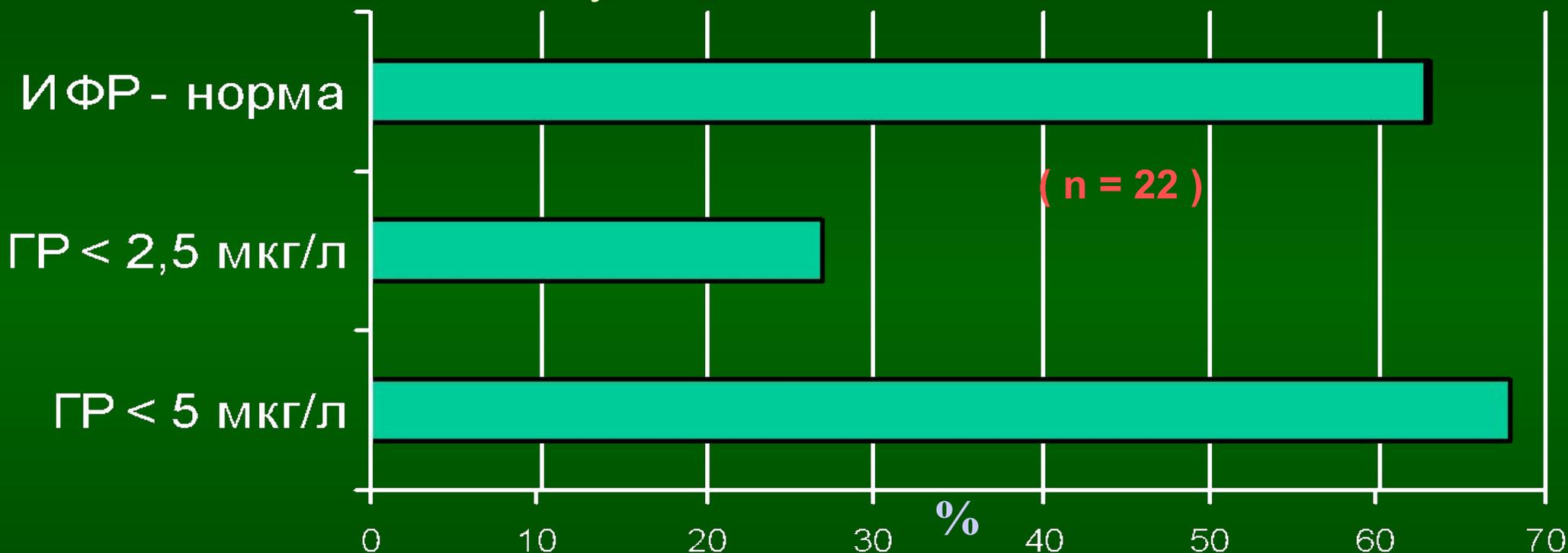
- Результаты (СТГ и ИФР-1)



# 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

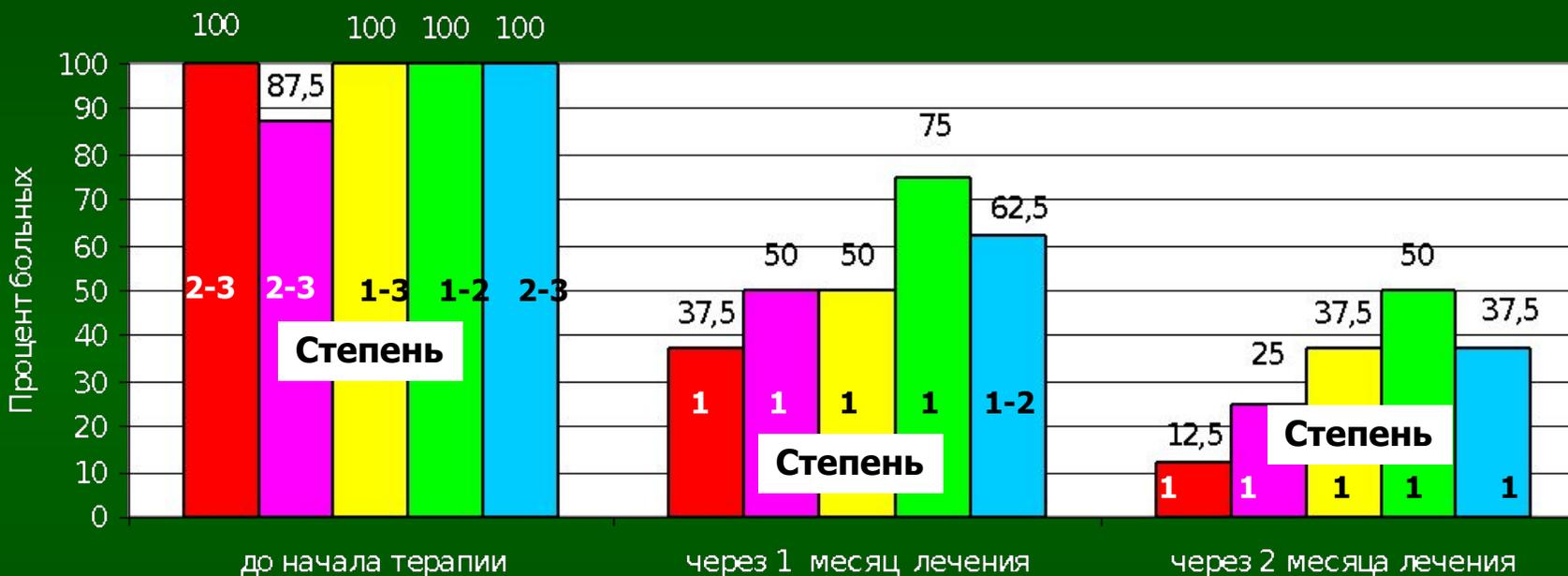
\*Результаты лечения 526 больных в различных центрах мира

# 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

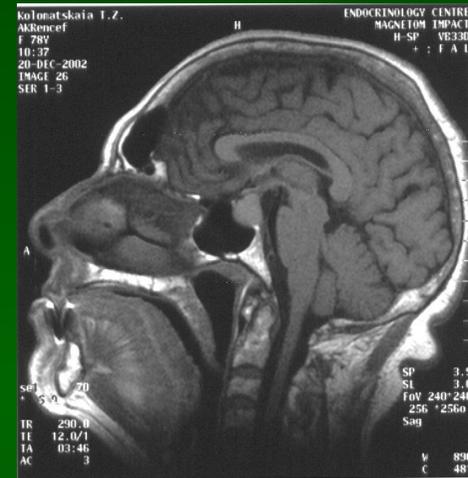
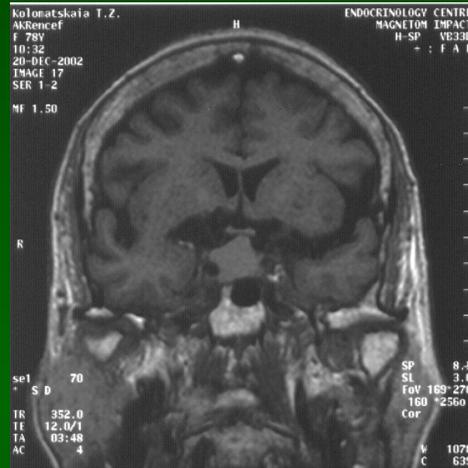


- Потливость
- Головная боль
- Отечность
- Боли в суставах, позвоночнике
- Слабость

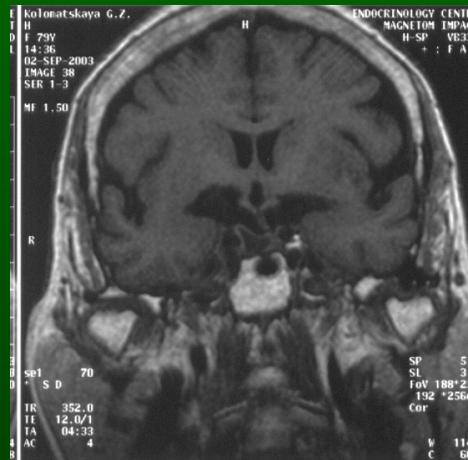
- Период
- Степень выраженности симптомов оценивалась по шкале 0-3:
  - 0 – отсутствие симптомов
  - 1- незначительные проявления
  - 2- умеренные проявления
  - 3- тяжелая форма проявлений

# Динамика размеров аденомы гипофиза

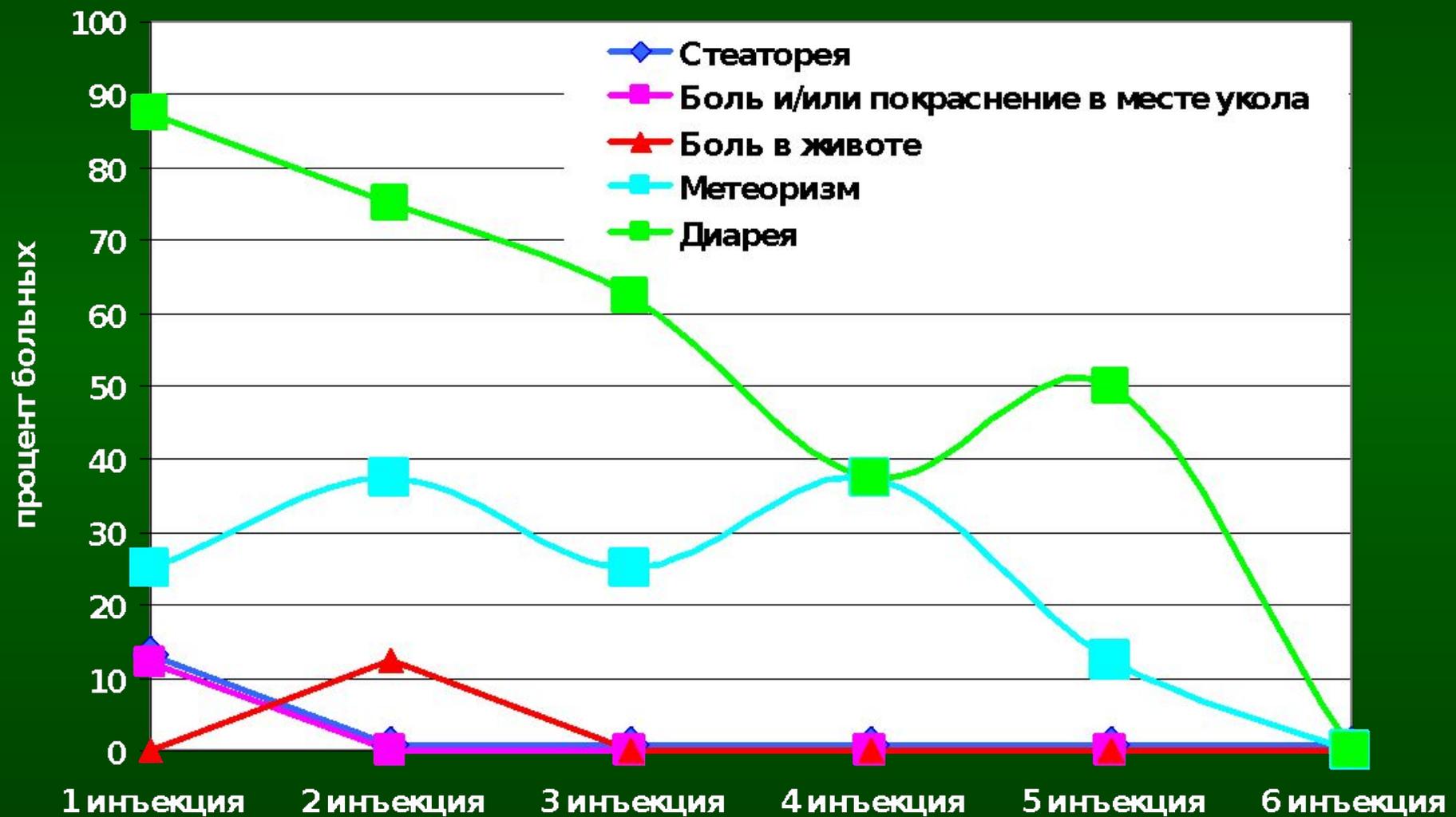
До лечения



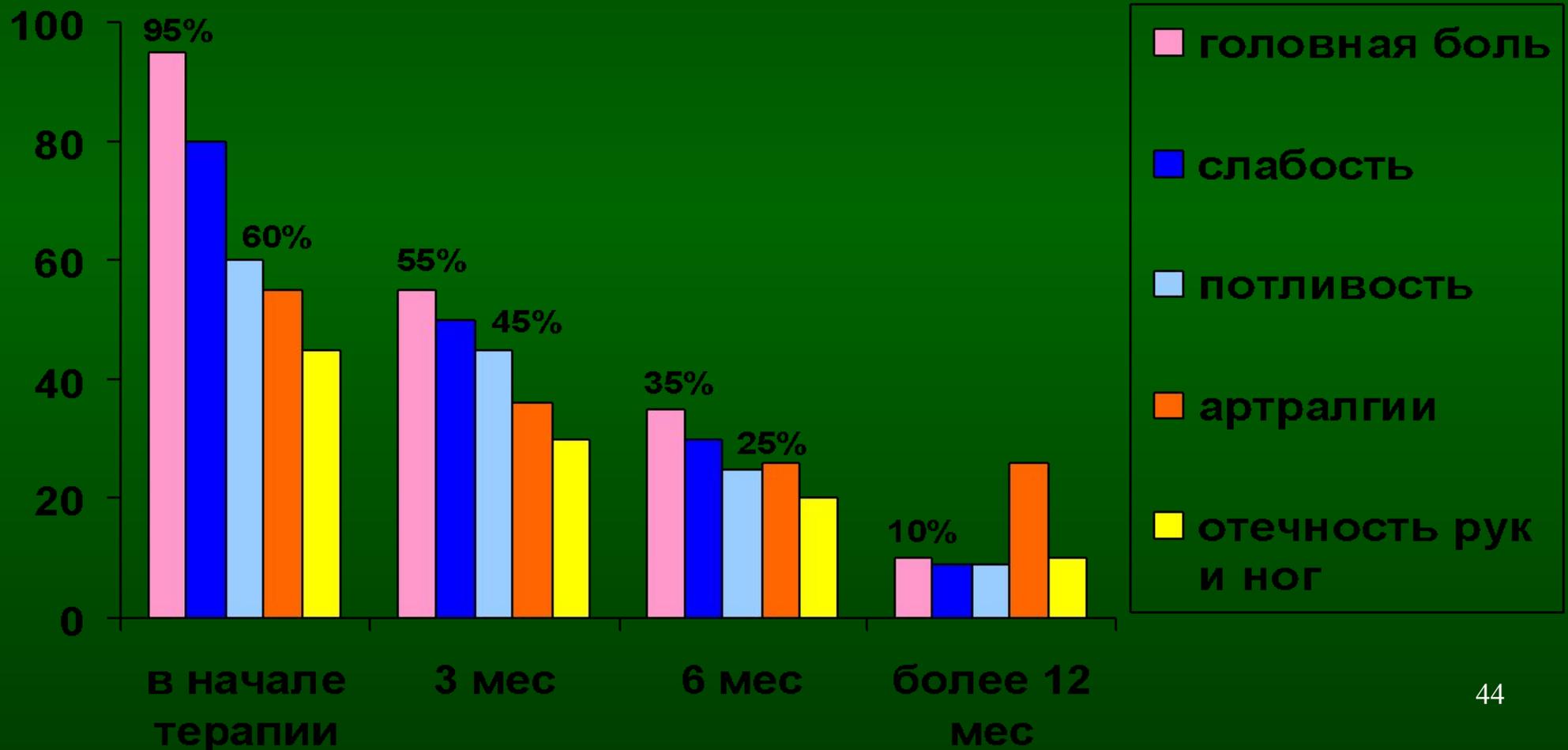
Через 6мес.  
терапии  
Соматулином



# Оценка безопасности препарата (частота побочных эффектов)

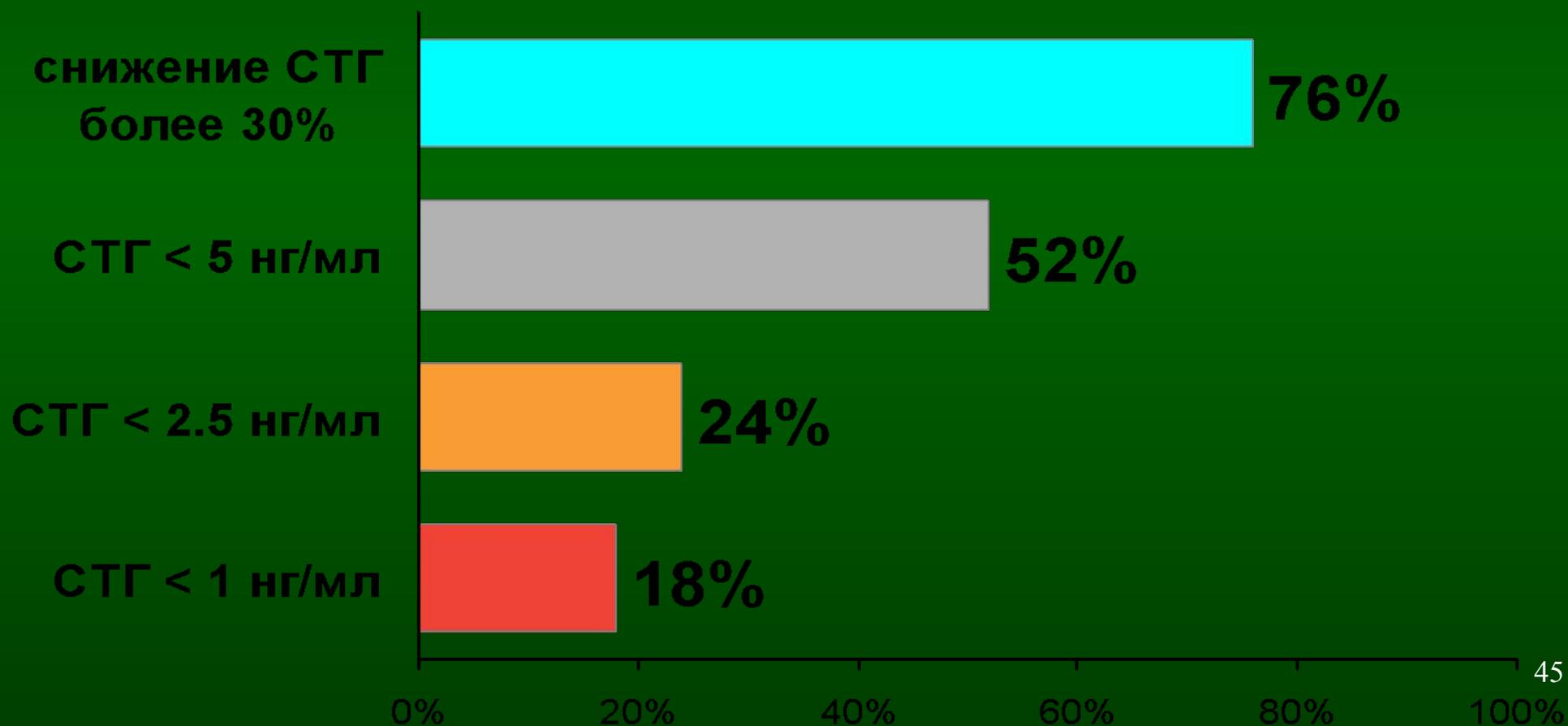


# Динамика выраженности клинических симптомов на фоне терапии Сандостатином ЛАР

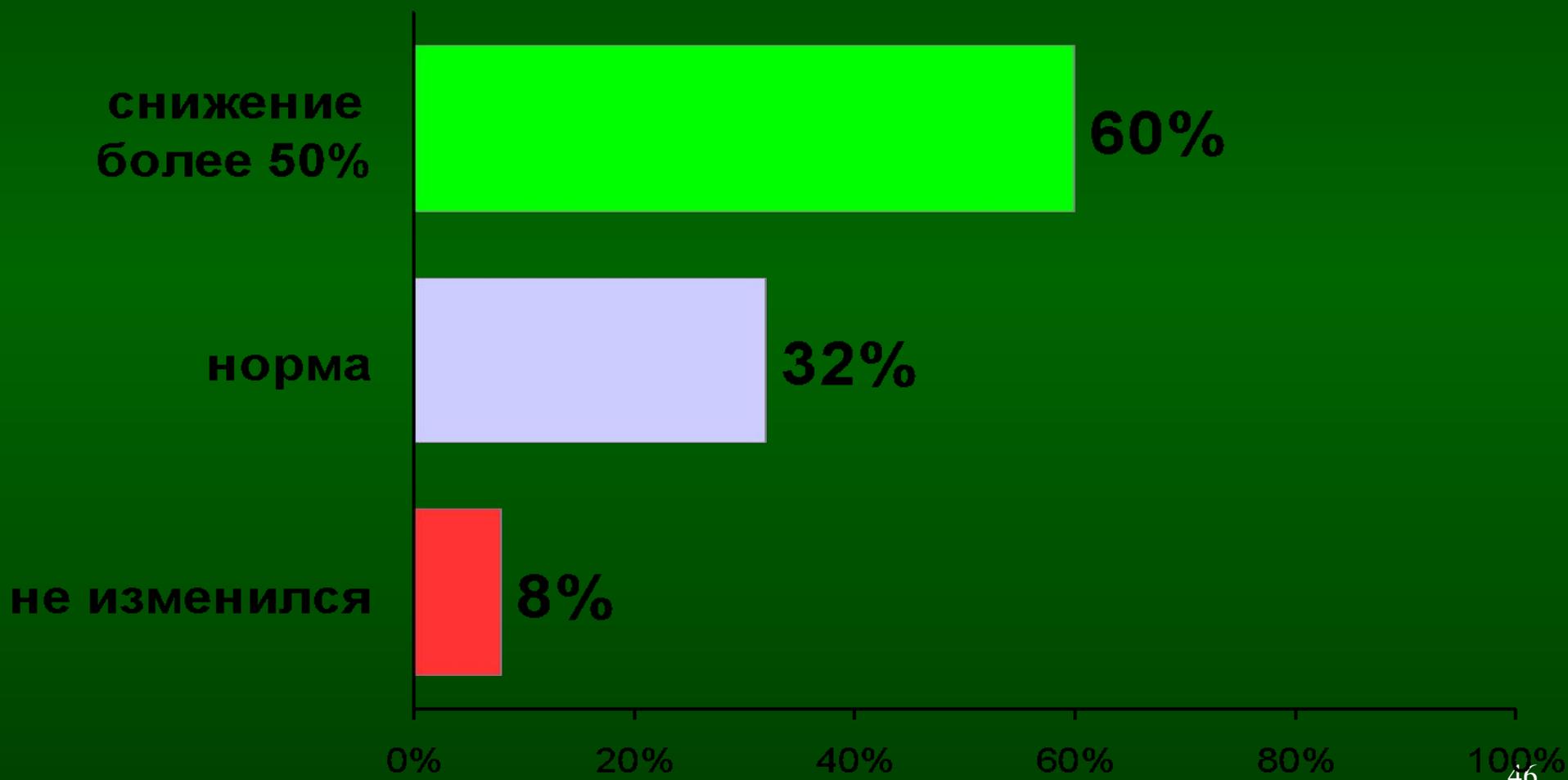


# Контроль уровня СТГ на фоне терапии Сандостатином ЛАР

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

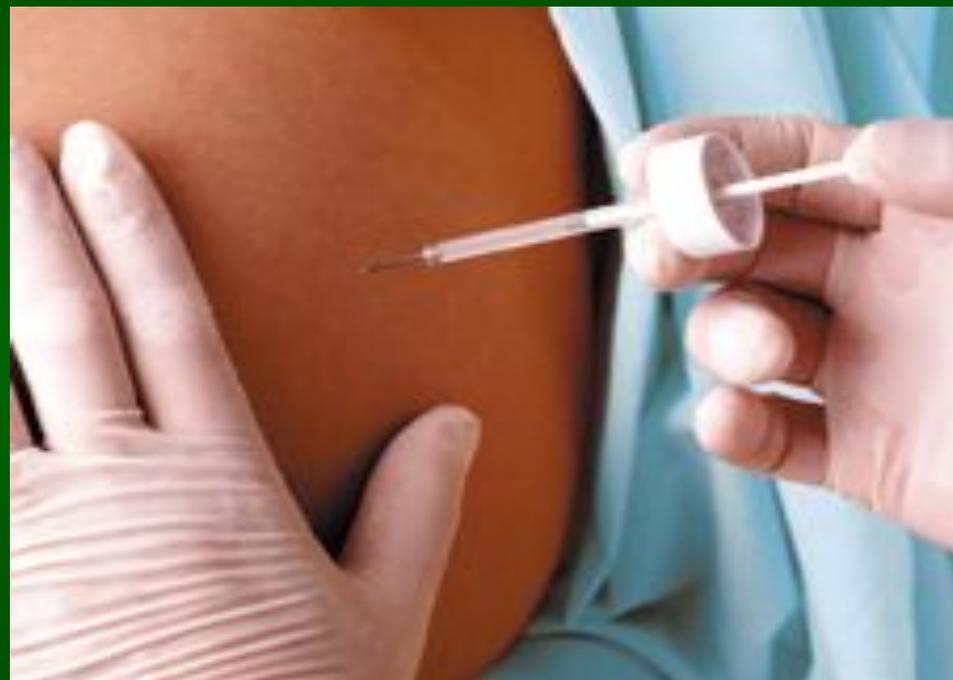
Терапия пегвисомантом

# 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