

S.M. Webb, J.E. Ware, A. Forsythe и соавт.

Эффективность лечения пасиреотидом в отношении качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) негативно влияет на физическое, когнитивное, эмоциональное и социальное благополучие пациентов. Гиперкортицизм и его осложнения приводят к появлению широкого спектра признаков и симптомов, среди которых – центральное ожирение, одутловатость и покраснение лица, гирсутизм, стрии, отложение жировой ткани на задней поверхности шеи («буйволиный горб»), медленное заживление ран, склонность к образованию синяков, общая слабость, повышенная утомляемость, гипотрофия проксимальных мышц, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, остеопороз, дисфункция половых желез, нарушения менструального цикла, расстройство сна, депрессия, когнитивная дисфункция. Предыдущие исследования показали, что негативное влияние БИК на качество жизни, связанное со здоровьем (КЖ), может сохраняться, несмотря на успешную эндокринную терапию. Таким образом, в дополнение к оценке биохимического ответа на лечение, например по уровню свободного кортизола в моче (СКМ), важно учитывать влияние БИК на повседневную жизнь пациентов и оценивать воздействие лечения на КЖ.

Трансфеноидальное хирургическое удаление аденомы гипофиза является основным методом лечения БИК. Однако не у всех пациентов хирургическое вмешательство возможно, и, к тому же, далеко не всегда оно оказывается успешным; только у 25–30% больных после операции удается достичь длительной ремиссии. Пасиреотид – аналог соматостатина, воздействующий на рецепторы соматостатина 1, 2, 3 и 5, – первое лекарственное средство, утвержденное для терапии БИК и оказывающее действие непосредственно на аденому гипофиза.

В исследованиях *in vitro* было показано, что активация рецепторов соматостатина ингибирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ). В исследовании II фазы подкожные инъекции пасиреотида у пациентов с БИК продемонстрировали снижение уровня СКМ после 15 дней лечения. На основании этих данных было спланировано и проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы, в котором оценивали безопасность и эффективность пасиреотида у пациентов с БИК.

Целью данной работы стала оценка эффективности пасиреотида в отношении улучшения КЖ, а также изучение его связи с контролем заболевания по уровню СКМ и другими показателями тяжести БИК, для чего использовали данные упомянутого выше клинического испытания III фазы.

Материалы и методы

В клиническое испытание III фазы включили 162 взрослых пациента (в возрасте ≥ 18 лет) с подтвержденной персистирующей/рецидивирующей или впервые выявленной БИК. Критериями включения служили: средний показатель СКМ за 24 часа (сСКМ), не менее чем в 1,5 раза превышающий верхнюю границу нормы (определенную как 145 нмоль/24 ч); утренний уровень АКТГ в плазме крови не менее 5 нг/л; подтвержденный гипофизарный источник эндогенного гиперкортицизма.

После отмены кортизолснижающих препаратов и 30-дневного периода вымывания пациенты были рандомизированы в две группы для получения 2 раза в день подкожно пасиреотида в дозе 600 мг (n=82) или 900 мг (n=80). Одну из этих доз больные продолжали получать до конца 6 месяцев (двойная слепая фаза исследования), если через 3 месяца терапии уровень сСКМ превышал верхнюю границу нормы менее чем в 2 раза или был ниже ее. Пациентов, не отвечающих этому критерию через 3 месяца, исключали из двойной слепой фазы и повышали им дозу препарата на 300 мг 2 раза в день.

Через 6 месяцев все пациенты переводились в открытую фазу исследования, которая продолжалась до 12-го месяца. Во время этой фазы доза препарата могла быть увеличена на 300 мг 2 раза в сутки (максимум до 1200 мг 2 раза в день) в любое время, если уровень сСКМ превышал верхнюю границу нормы. Снижение дозы на 300 мг 2 раза в сутки из-за побочных эффектов разрешалось на протяжении всего исследования.

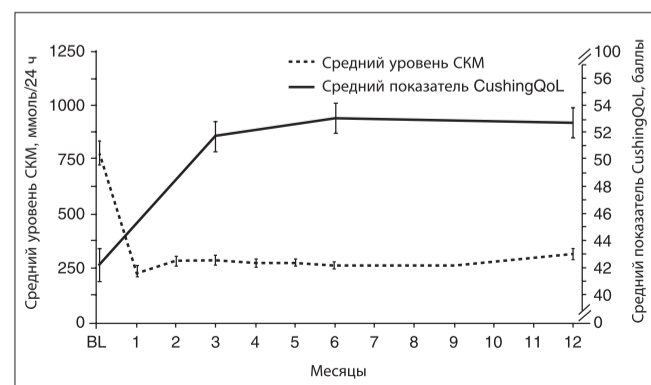


Рис. Динамика показателей сСКМ и CushingQoL в течение исследования

Первичной конечной точкой основного исследования была частота достижения уровня сСКМ не выше верхней границы нормы через 6 месяцев терапии без титрования дозы в сторону повышения. Согласно протоколу пациенты, у которых требовалось повышение дозы до конца 6-го месяца, автоматически расценивались как не достигшие контроля.

Что касается влияния терапии на КЖ, то минимальным значимым улучшением считалось повышение показателя по опроснику CushingQoL, специально разработанному для лиц с этим заболеванием, более чем на 10,1 балла. Пациенты с таким повышением расценивались как ответившие на терапию.

Результаты

Характеристики пациентов. Из 78 пациентов, завершивших исследование, большинство были женщины (86%) и лица европеоидной расы (82%). Средний возраст составил 40,7 года. Персистирующая БИК или рецидив заболевания имели место в 85% случаев. Исходный уровень сСКМ варьировал от 195,0 до 5010,3 нмоль/24 ч (средний уровень – $782,0 \pm 873,6$, медиана – 510 нмоль/24 ч). У 19% пациентов был легкий гиперкортицизм, у 47% – средней степени тяжести, у 23% – тяжелый, у 11% – очень тяжелый. Средний уровень систолического артериального давления составил 130 мм рт. ст., диастолического – 86 мм рт. ст., указывая на наличие пограничной гипертензии. Средний индекс массы тела (ИМТ) достигал 30,3 кг/м², что рассматривается как избыточный вес (или предожирение). Клинические признаки (покраснение лица, стрии, синяки, жировые подушки в надключичных областях и верхней части спины) в среднем были легкими. Средний показатель по шкале BDI-II составил 17 баллов, что соответствует легкой депрессии.

Связь между показателем по опроснику CushingQoL и сСКМ. На рисунке представлены средние показатели сСКМ и CushingQoL в начале исследования и во все последующие визиты до конца 12-го месяца. Кривые показывают, что показатель CushingQoL увеличивался (что означает улучшение КЖ), а уровень сСКМ снижался. Уменьшение показателя сСКМ и улучшение CushingQoL по сравнению с исходным уровнем сохранялись в течение всего 12-месячного периода лечения.

Связь между изменениями CushingQoL и сСКМ, оцениваемая по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена, была слабой до 6-го месяца ($r=-0,05$). Однако к концу 12-го месяца наблюдалась умеренная и статистически значимая корреляция ($r=-0,40$; $p < 0,01$). Размер эффекта в отношении улучшения CushingQoL от исходного уровня к 6-му месяцу и от исходного уровня к 12-му месяцу был умеренно большим (в обоих случаях – 0,53).

В таблице 1 представлены средние изменения показателя CushingQoL от исходного уровня к концу 6-го и 12-го месяца, стратифицированные по степени гиперкортицизма. У пациентов, которые через 6 мес лечения достигли

нормального уровня кортизола или имели легкий гиперкортицизм, среднее улучшение CushingQoL составило 10–13,5 балла от исходного значения. У пациентов, которые через 12 мес достигли нормального уровня кортизола или имели легкий гиперкортицизм, улучшение CushingQoL по сравнению с исходным уровнем было еще более выраженным (13–15 единиц).

У больных с умеренным гиперкортицизмом через 6 мес среднее улучшение CushingQoL составило 7 баллов, у пациентов с таким же уровнем гиперкортицизма через 12 мес – 3,5 балла от исходного показателя.

Пациенты с тяжелым гиперкортицизмом, которых через 6 мес было всего трое, достигли улучшения CushingQoL на 36,8 балла, а лица с тяжелым гиперкортицизмом к концу 12 месяца – на 7,6 балла.

Через 6 мес лечения среди завершивших исследование участников не было пациентов с очень тяжелым гиперкортицизмом. У лиц с очень тяжелым гиперкортицизмом к концу 12 месяца показатель CushingQoL снизился на 5,2 балла от исходного.

Согласно результатам многомерного регрессионного анализа с поправкой на ковариаты расчетный показатель CushingQoL через 12 мес составил 58,3 балла для группы контроля сСКМ ($\Delta=11,5$ балла по сравнению с неконтролируемой группой, $p=0,012$), 54,5 балла для частично контролируемой группы ($\Delta=7,7$ балла по сравнению с неконтролируемой группой, $p=0,170$) и 46,8 балла для неконтролируемой группы. Основываясь на результатах этого регрессионного анализа, только статус контроля сСКМ через 12 мес и исходный показатель CushingQoL были значимыми независимыми предикторами изменения CushingQoL к концу 12 месяца. Возраст, пол и статус гипергликемии к концу периода наблюдения не были значимыми предикторами изменения CushingQoL через 12 месяцев.

Изменения отдельных параметров и общего показателя CushingQoL с течением времени. В среднем по 10 из 12 параметров CushingQoL к концу 12-го месяца было отмечено значительное улучшение, а наибольшее по таким пунктам, как «обеспокоенность изменениями внешности», «обеспокоенность здоровьем в будущем», «проблемы со сном» и «отказ от социальной активности и досуга» ($\geq 20\%$ от исходного уровня) (табл. 2).

Пациенты были условно разделены на три группы в зависимости от степени контроля БИК по показателю сСКМ к концу 6-го месяца. Доля больных, ответивших на терапию по показателю CushingQoL, к концу 12-го месяца составила: 63% (17 из 27) в группе полного биохимического контроля, 58,8% (10 из 17) в группе частичного контроля, 37,9% (11 из 29) в группе с неконтролируемым заболеванием. Аналогичная картина наблюдалась при стратификации пациентов по показателю сСКМ к концу 12-го месяца: 56,7% (17 из 30) в группе контроля, 69,2% (9 из 13) в группе частичного контроля и 33,3% (9 из 27) в неконтролируемой группе.

Показатель CushingQoL в группе контроля заболевания улучшился в среднем примерно на 30%, в то время как в неконтролируемой группе – только на 9,8%.

Связь между КЖ и другими симптомами БИК. Самая сильная корреляция была обнаружена между общим показателем CushingQoL и общим баллом по шкале BDI-II ($r=-0,70$), указывая на то, что большее снижение КЖ у больных БИК ассоциировано с большей тяжестью депрессии.

Достоверная корреляция ($p < 0,01$) также наблюдалась между изменениями показателя CushingQoL и динамикой ИМТ ($r=-0,39$ через 6 мес и $-0,31$ через 12 мес), массы тела ($r=-0,41$ через 6 мес и $-0,32$ через 12 мес),

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. Среднее изменение показателя CushingQoL в зависимости от степени гиперкортицизма через 6 и 12 мес терапии

Степень гиперкортицизма на момент оценки CushingQoL	Изменение CushingQoL через 6 месяцев, баллы*	Изменение CushingQoL через 12 месяцев, баллы*
Нормальный уровень сСКМ (≤ 145 нмоль/24 ч)	9,94 \pm 13,54	12,99 \pm 16,03
Легкий гиперкортицизм (145 нмоль/24 ч < сСКМ \leq 290 нмоль/24 ч)	13,50 \pm 13,66	14,68 \pm 21,49
Умеренный гиперкортицизм (290 нмоль/24 ч < сСКМ \leq 725 нмоль/24 ч)	6,94 \pm 16,53	3,52 \pm 16,99
Тяжелый гиперкортицизм (725 нмоль/24 ч < сСКМ \leq 1450 нмоль/24 ч)	36,81 \pm 13,39	7,64 \pm 15,36
Очень тяжелый гиперкортицизм (сСКМ > 1450 нмоль/24 ч)	–	-5,51 \pm 36,83

* – $p=0,336$ через 6 мес и $p=0,067$ через 12 мес согласно анализу тенденций.

S.M. Webb, J.E. Ware, A. Forsythe и соавт.

Эффективность лечения пасиреотидом в отношении качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга

Продолжение. Начало на стр. 3.

показателя BDI-II ($r = -0,54$ через 6 мес и $-0,59$ через 12 мес). У пациентов, достигших контроля заболевания по уровню сСКМ, через 12 месяцев отмечалось достоверное улучшение общего показателя BDI-II (на 4,9 балла).

Не наблюдалось никакой корреляции между изменениями CushingQoL и динамикой окружности талии, артериального давления, покраснения лица, стрий, кровоподтеков, выраженности жировых подушек в надключичной области и верхней части спины.

Обсуждение

Значительное влияние БИК на КЖ пациентов было задокументировано ранее с помощью универсального

опросника SF-36. Однако применение специализированного инструмента для оценки качества жизни больных БИК – CushingQoL, который оценивает специфические для них проблемы, необходимо для более полного понимания преимуществ лечения с точки зрения пациентов. Это исследование показало, что пасиреотид может значительно улучшить КЖ, оцениваемое с помощью CushingQoL, у больных БИК.

Степень улучшения по CushingQoL умеренно коррелирует со снижением показателя сСКМ через 12 месяцев лечения. К концу 12-го месяца более 60% пациентов с хорошим или частичным контролем сСКМ достигли минимального значимого улучшения показателя CushingQoL.

Анализ чувствительности не обнаружил достоверной связи между показателем CushingQoL через 12 месяцев и различными дозами пасиреотида (600 и 900 мг).

Многие пункты CushingQoL оцениваются и в других опросниках КЖ (например, нарушения сна, боль, психологический дистресс, социальная активность, когнитивные функции, обеспокоенность будущим здоровьем). Но другие показатели особенно важны для пациентов с БИК, например «обеспокоенность изменениями внешности». К концу проведенного исследования по практически всем пунктам CushingQoL, за исключением заживления ран и появления синяков, отмечено достоверное улучшение по сравнению с исходными показателями (на 11,3–40,4%). Самое выраженное улучшение наблюдалось по пункту «обеспокоенность изменениями внешности».

Изменения показателя CushingQoL умеренно коррелировали с изменениями ИМТ, массы тела и выраженности депрессии. Не отмечено корреляции с изменениями других симптомов и признаков (артериальное давление, покраснение лица, стрии, кровоподтеки, отложение жировой ткани над ключицами и в верхней части спины). Это, вероятно, связано с исходно незначительной выраженностью данных симптомов, что не оставляло места для существенного улучшения.

Большинство ранее опубликованных исследований были ретроспективными или включали небольшие выборки пациентов. В нескольких из них использовали опросники для оценки влияния БИК на КЖ, состоящие из одного пункта, или универсальные инструменты, такие как SF-36. Поэтому данное исследование с помощью специализированного опросника CushingQoL существенно дополняет предыдущие работы, предоставляя доказательства того, что у пациентов с БИК снижено КЖ.

Таким образом, в исследовании было показано, что контроль биохимических показателей при БИК является важным критерием для снижения проявлений болезни и улучшения КЖ и психического здоровья пациентов. Также исследование показало, что пасиреотид может эффективно улучшать КЖ у пациентов с БИК. Улучшение КЖ было наиболее выраженным у больных, которые в результате лечения достигли контроля заболевания по показателю свободного кортизола в моче (биохимический маркер БИК).

Список литературы находится в редакции
Статья печатается в сокращении
Перевод с англ. **Натальи Мищенко**



Пункт CushingQoL	Средний исходный показатель, баллы	Среднее изменение через 12 мес, баллы	Изменение от исходного, %
Проблемы со сном	2,39±1,28	0,54±1,24	22,6 ^а
Боль, не позволяющая вести нормальную жизнь	3,21±1,47	0,45±1,15	14,0 ^г
Замедленное заживление ран	3,48±1,35	0,26±1,31	7,5
Повышенная склонность к образованию синяков	2,49±1,28	0,23±1,42	9,2
Раздражительность, внезапные перепады настроения, вспышки гнева	2,66±1,13	0,44±1,14	16,5 ^г
Снижение уверенности в себе, ощущение незащищенности	3,04±1,18	0,45±1,11	14,4 ^а
Обеспокоенность изменениями внешности	1,83±1,11	0,74±1,14	40,4 ^а
Снижение интереса к выходу из дома, встречам с родными и друзьями	2,96±1,24	0,48±1,44	16,2 ^г
Отказ от социальной активности и досуга	2,97±1,41	0,59±1,28	19,9 ^а
Нарушение повседневной деятельности (например, работы или учебы)	2,75±1,41	0,46±1,32	16,7 ^г
Трудности с запоминанием	2,83±1,21	0,32±1,23	11,3 ^а
Обеспокоенность здоровьем в будущем	1,73 ±0,98	0,53±0,98	30,6 ^а

* – $p < 0,05$; ^г – $p < 0,01$; ^а – $p < 0,001$.

Сигнифор® ЛАР в лечении акромегалии

Акромегалия является редким, но тяжелым эндокринным заболеванием, которое обусловлено избыточной продукцией гормона роста (соматотропного гормона, СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). В большинстве случаев болезнь вызвана незлокачественной опухолью гипофиза. Длительное воздействие СТГ и ИФР-1 приводит не только к изменению внешности пациента (увеличение рук, ног, огрубение черт лица и др.), но и к 2-3-кратному повышению заболеваемости и смертности. Так, у больных акромегалией существенно повышен риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета, артрита, рака толстой кишки. Кардиоваскулярные заболевания становятся причиной преждевременной смерти примерно 60% лиц с акромегалией. В то же время лечение этого заболевания является чрезвычайно сложной задачей, облегчить которую может новый аналог соматостатина Сигнифор® ЛАР, недавно пополнивший арсенал лекарственных средств для терапии акромегалии.

Основные методы лечения больных с акромегалией включают хирургическое удаление опухоли, лучевую и медикаментозную терапию. Целями лечения являются: уменьшение или стабилизация объема опухоли, обратное развитие симптомов и признаков акромегалии до максимально возможного низкого уровня, снижение риска развития осложнений и преждевременной смерти.

В свою очередь, основной задачей в лечении акромегалии, решение которой позволяет реализовать вышеуказанные цели, считается достижение биохимического контроля заболевания: снижение уровня СТГ < 1 мкг/л и нормализация уровня ИФР-1. Однако недавний метаанализ показал, что, к сожалению, с использованием стандартных подходов к терапии 45% пациентов с акромегалией не удается достичь целевого уровня СТГ и/или нормального показателя ИФР-1 (J.D. Carmichael et al., 2014).

Недавно арсенал лекарственных средств для терапии акромегалии пополнил инновационный препарат Сигнифор® ЛАР (пасиреотид с пролонгированным действием) – инъекционный аналог соматостатина. Препарат пасиреотид уже несколько лет успешно применяется для лечения болезни Иценко-Кушинга.

В ноябре 2014 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и в декабре 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрили Сигнифор® ЛАР в виде суспензии для инъекций (для внутримышечного введения) для лечения пациентов с акромегалией, у которых хирургическое вмешательство не позволило добиться необходимого эффекта или не может быть проведено.

Сигнифор® ЛАР оказывает свое фармакологическое действие путем связывания с рецепторами соматостатина (SSTR). Известны пять подтипов человеческих рецепторов соматостатина. Аналоги соматостатина с разной мощностью связываются с SSTR. Пасиреотид с высокой аффинностью взаимодействует с четырьмя из пяти SSTR, в том числе с SSTR2 и SSTR5, которые отвечают за торможение секреции СТГ и ИФР-1. Это обеспечивает препарату Сигнифор® ЛАР более высокую эффективность в терапии акромегалии по сравнению с другими агонистами соматостатина, которые в настоящее время используются для лечения этого заболевания.

Одобрение препарата Сигнифор® ЛАР FDA и EMA для лечения акромегалии было основано на результатах двух исследований III фазы – C2305 и C2402.

C2305 – многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с участием пациентов с активной акромегалией, у которых не был достигнут контроль заболевания с помощью хирургического вмешательства или у которых операция не могла быть проведена. До включения пациенты не получали ранее медикаментозной терапии по поводу акромегалии. Участники были рандомизированы для получения препарата Сигнифор® ЛАР (начальная доза – 40 мг с возможностью увеличения до 60 мг) или другого лекарственного средства для лечения акромегалии (активный компаратор) в течение 12 месяцев. Первичной конечной точкой эффективности была выбрана доля пациентов, достигших полного биохимического контроля СТГ и ИФР-1 к концу 12 мес. Этот показатель

в группе, получавшей Сигнифор® ЛАР, составил 31,3%, а в группе активного компаратора – 19,2% ($p < 0,01$ для разницы между группами). У 30,1% пациентов в группе пасиреотида биохимический контроль был достигнут уже к концу 3 месяца. У 98% пациентов в группе, принимавшей Сигнифор® ЛАР, к концу исследования было отмечено уменьшение или стабилизация объема опухоли по сравнению с исходным размером по данным МРТ. В обеих группах на фоне терапии уменьшилась выраженность симптомов (головная боль, усталость, повышенная потливость, парестезии, остеоартралгии) и размер кольца, отражающий величину кистей пациента. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при лечении пасиреотидом и препаратами сравнения были диарея, желчнокаменная болезнь, гипергликемия и сахарный диабет.

C2402 – рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности двойного слепого приема препарата Сигнифор® ЛАР в дозе 40 мг или 60 мг по сравнению с открытым продолжением приема другого агониста соматостатина, применявшегося до включения в исследование, в максимальной или близкой к максимальной дозе. Участие в исследовании приняли 198 пациентов с недостаточно контролируемой акромегалией (средний уровень СТГ $> 2,5$ мкг/л и ИФР-1 в $> 1,3$ раза превышающий верхнюю границу нормы с поправкой на пол и возраст). Через 6 мес терапии 15,4 и 20% пациентов, получавших Сигнифор® ЛАР 40 мг и 60 мг соответственно, достигли полного биохимического контроля СТГ и ИФР-1 по сравнению с 0% в группе сравнения, получавшей стандартную терапию. У подавляющего большинства пациентов, достигших биохимического контроля, это произошло уже в первые 3 мес терапии. У 81 и 70% пациентов, получавших Сигнифор® ЛАР 40 мг и 60 мг соответственно, отмечено уменьшение или стабилизация объема опухоли по данным МРТ к концу 6 мес по сравнению с исходными данными. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с терапией Сигнифор® ЛАР и препаратами сравнения, были гипергликемия и сахарный диабет.

Сигнифор® ЛАР вводится внутримышечно один раз в месяц, что удобно для пациента и может обеспечить хороший комплаенс.

Подготовила **Наталья Мищенко**

