

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**

