О.О. Хижняк, д.м.н., профессор, **М.Р. Микитюк**, к.м.н., отделение возрастной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Современные стратегии диагностики и лечения акромегалии

О.О. Хижняк

Акромегалия – нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой и легочной систем, периферических эндокринных желез и обмена веществ (И.И. Дедов, 2006). В 1864 г. Andrea Verga впервые описал изменения во внешности, характерные для акромегалии, и ввел термин prosopectasia (от греч. prosopon – лицо, ektasis – увеличение). Pierre Marie в 1886 г. описал семейный случай акромегалии у двух братьев Антуана и Батиста Хуго (W.W. de Herder, 2008). Им же впервые был предложен термин «акромегалия» (от греч. akron – конечность, megas – большой). Чаще всего акромегалией страдают пациенты в возрасте 35-45 лет, но описаны случаи развития заболевания у больных пожилого возраста. Акромегалия встречается относительно редко – 20-90 больных на 1 млн населения, заболеваемость составляет 3-4 случая в год на 1 млн населения, соотношение мужчины/женщины – 1:1 (R. Kauppinen-Makelin, 2005; A.L. Barkan, 1989; I.M. Holdaway, 1999). Следует отметить, что истинная распространенность акромегалии в украинской популяции неизвестна по причине отсутствия национального реестра.

Акромегалия ассоциируется с прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни. В ранних работах, посвященных изучению смертности среди пациентов с акромегалией, было показано ее значительное повышение (в 10 раз) по сравнению с общей популяцией (A.D. Wright, 1970; L. Alexander, 1980). Эти исследования послужили толчком для поиска новых оптимальных стратегий лечения акромегалии, направленных на снижение повышенного риска смертности, поскольку половина больных, не получающих лечения, умирает в возрасте до 50 лет. Кроме того, неадекватный контроль заболевания увеличивает смертность больных акромегалией в 2-3 раза (S.M. Orme, 1998; A.D. Wright, 1970). Ретроспективные когортные исследования показали зависимость смертности больных акромегалией от высокого уровня СТГ и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1), в свою очередь, снижение уровня СТГ приводило к уменьшению смертности (C. Rajasoorya, 1994; S.M. Orme, 1998; B. Swearingen, 1998). В качестве иллюстрации этого положения приводим результаты крупного исследования, проходившего в Новой Зеландии с 1964 по 2000 год (I.M. Holdaway, 2004). В исследование включили 208 пациентов с акромегалией (период наблюдения составил в среднем 13 лет), получавших хирургическое лечение и лучевую терапию. В течение периода исследования умерло 72 больных (средний возраст 61 год). Отношение наблюдаемой смертности к прогнозируемой снижалось с 2,6 у больных с уровнем СТГ 5 нг/мл до 2,5; 1,6 и 1,1 у больных с уровнем СТГ <5, <2, <1 нг/мл соответственно. При замене в расчетах уровня СТГ на концентрацию ИРФ-1 выживаемость оказывалась независимо связанной с последним. Исследователи сделали вывод, что снижение уровня СТГ <1 нг/мл или нормализация концентрации ИРФ-1 снижает смертность при акромегалии до прогнозируемого уровня. Другими факторами, с которыми ассоциируется сокращение продолжительности жизни больных с акромегалией, являются: длительность донозологического периода заболевания, общая его продолжительность, возраст пациента на момент диагностики, наличие осложнений (A.D. Wright, 1970). В большинстве случаев причиной смерти больных акромегалией являются заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, злокачественные новообразования (D.M. Cook, 2004; B.A. Bengtsson, 1988; L. Alexander, 1980).

Диагностика

Как правило, диагностика акромегалии не вызывает особых трудностей, когда сформированы типичные проявления данной патологии, поскольку диагноз виден налицо, однако, к сожалению, это происходит уже на более поздней стадии болезни. Недаром говорят, что больные акромегалией больше похожи друг на друга, чем на своих родственников. Тем не менее для верификации диагноза и выбора оптимального метода лечения необходимо выполнить ряд лабораторно-инструментальных исследований. С учетом рекомендаций Международного консенсуса диагноз акромегалии подтверждается, если имеются клинические симптомы, патогномоничные для акромегалии; базальный уровень СТГ превышает 0,4 нг/мл; уровень СТГ на фоне орального теста на толерантность к глюкозе >1 нг/мл; повышен уровень ИРФ-1 по отношению к данному полу и возрасту (A. Giustina et al., 2000).

Основные принципы лечения

В лечении акромегалии применяют хирургический, медикаментозный методы лечения и лучевую терапию (ЛТ). Выбор того или иного метода лечения определяют следующие факторы: наличие хиазмального синдрома, размер и характер роста аденомы, степень ее гормональной активности, возраст больного, сопутствующая патология, пожелания пациента, а также возможные ожидаемые осложнения каждого метода лечения. Если ранее целью лечения акромегалии были ликвидация источника избыточной секреции СТГ/ИРФ-1 и устранение симптомов заболевания, то в настоящее время акценты сместились в сторону снижения высокого уровня смертности.

Многие клиницисты считают, что хирургическое лечение – наиболее экономически оправданный метод, который позволяет получить быстрый клинический эффект у большинства пациентов (Z.M. Bush, M.L. Vance, 2008; J.A. Gondim et al., 2008). Технологический прогресс в инструментальном обеспечении (эндоскопическая визуализация, компьютерные навигационные системы) создал предпосылки для выполнения радикальных хирургических вмешательств и сделал их менее опасными. В случае возможности проведения радикального хирургического вмешательства нормализация уровня СТГ происходит уже в раннем послеоперационном периоде, а ИРФ-1 снижается до нормальных значений через месяц. Наличие у больного хиазмального синдрома является прямым показанием к проведению хирургического лечения. У пациентов с микроаденомой гипофиза хирургическое лечение эффективно в 89% случаев. По данным клиники J. Wass, у больных с супраселлярными макроаденомами без вовлечения перекреста зрительных нервов хирургическое лечение было эффективным в 44% случаев, при наличии хиазмального синдрома – в 33% случаев, при параселлярных аденомах с инвазией в клиновидную пазуху – в 40% случаев. У 50% пациентов с диаметром аденомы более 2 см и ее экстраселлярным распространением уровень СТГ в послеоперационном периоде остается высоким (S. Ahmed et al., 1999).

Еще в 80-е годы основным методом лечения больных акромегалией была рентгенотерапия гипофизарной области. В настоящее время в связи с развитием нейрохирургии и разработкой высокоэффективных патогенетических медикаментозных средств показания к ЛТ значительно сузились. Большое значение приобретают новые методы ЛТ, такие как стереотаксическая радиотерапия или радиохирургия (гамма-нож), которые сочетают точность воздействия и эффективность лучевой методики, что позволяет сузить размеры облучаемого поля и уменьшить продолжительность лучевого воздействия (E. Shaw et al., 1993).

Разработанные в последнее десятилетие высокоспецифичные препараты, избирательно подавляющие секрецию или действие СТГ, значительно облегчили курацию больных акромегалией. Важным преимуществом медикаментозной терапии по сравнению с хирургическим лечением является возможность сохранить функциональную активность аденогипофиза.

Место аналогов соматостатина в лечении акромегалии

В мае 2009 г. опубликована новая редакция Консенсуса по лечению акромегалии, где представлен ступенчатый алгоритм ведения пациентов (S. Melmed et al., 2009). Согласно данному консенсусу производные аналоги соматостатина (аСС) рассматриваются как препараты первой линии фармакотерапии акромегалии.

Показания к применению аСС:

– первичная терапия больных акромегалией, отказавшихся от нейрохирургического лечения или имеющих противопоказания к нему;

– первичная терапия пожилых и ослабленных больных;

– при неэффективности или непереносимости агонистов допамина;

– терапия в послеоперационном периоде в случае невозможности проведения радикального хирургического лечения;

– терапия больных после ЛТ до достижения ее результата;

– предоперационная подготовка больного.

Октреотид (Сандостатин) («Новартис», Швейцария) – первый аСС, синтезированный в 1987 г. и обладающий сходными с нативным СС фармакологическими свойствами, но значительно большей продолжительностью действия (до 8 ч). Препарат обладает высоким аффинитетом к рецепторам СС второго подтипа, наиболее часто встречающегося в соматотропиномах, угнетает секрецию СТГ в 45 раз сильнее нативного СС. Октреотид вводят подкожно 3 раза в сутки в дозах от 0,05 до 0,5 мг. Первоначально препарат вводят по 0,05-0,1 мг с интервалами 8 или 12 ч. В дальнейшем его дозу корректируют на основании ежемесячного мониторинга уровня СТГ в сыворотке крови, анализа клинических симптомов и переносимости препарата. У большинства больных оптимальная суточная доза составляет 0,2-0,3 мг. В крупных исследованиях по оценке эффективности терапии октреотидом показано, что применение препарата в течение 6 мес обеспечивает снижение уровня СТГ до 2,5 нг/мл у 22-45% пациентов (O. Sassola et al., 1990; M.L. Vanca, A.G. Harris, 1991; C.B. Newman et al., 1995). Изучение долгосрочной эффективности терапии акромегалии октреотидом (до 5 лет) показало, что его эффект в группе первичной терапии (n=26) оказался сравнимым с группой вторичной терапии (n=81), пациенты которой ранее получили хирургическое лечение и/или облучение (O. Sassola et al., 1990). Однако неудобство трехкратных ежедневных инъекций и, как следствие, низкая приверженность пациентов к терапии способствовали разработке депо-препарата – октреотида-депо (Сандостатин LAR).

Схема применения и доказательная база эффективности Сандостатина LAR

Сандостатин LAR – длительно действующая форма октреотида, в которой свободный пептид инкапсулирован в полимерные микросферы DL – лактид-ко-гликомида, медленно разрушающиеся после внутримышечного введения, что обеспечивает непрерывное выделение субстанции на протяжении длительного периода (28 дней). Для эффективного снижения уровня СТГ Сандостатин LAR следует вводить в дозах не менее 10-30 мг ежемесячно (P.M. Stewart et al., 1995; P. Grass et al., 1996). На фоне лечения Сандостатином LAR снижение уровня СТГ менее 2,5 МЕ/мл наблюдается примерно у 1/2-2/3 пациентов. В самом крупном на сегодняшний день исследовании (n=128) снижение уровня СТГ <5 нг/мл было получено у 94%, а нормализация уровня ИРФ-1 – у 66% пациентов с активной формой акромегалии на фоне терапии Сандостатином LAR в дозах 10-30 мг в течение 12 мес (L. Lancranjan et al., 1999). К концу исследования у 66% пациентов наблюдалась нормализация уровня ИРФ-1. Также отмечалось значительное уменьшение количества пациентов, страдающих от головных болей, повышенной утомляемости, болей в суставах и парестезий. A. Colao и соавт. указывают, что уровень СТГ <2,5 нг/мл сохраняется у 69,4% пациентов с активной формой акромегалии в течение 24 мес терапии Сандостатином LAR, а нормализация уровня ИРФ-1 – у 61,1% пациентов (A. Colao et al., 2001). В открытом исследовании (n=67) первичная терапия Сандостатином LAR у пациентов с акромегалией в течение 9 лет приводила к клинико-биохимической ремиссии заболевания более чем в 80% случаев, а в 62% наблюдалось уменьшение размеров опухоли, пациенты не нуждались в хирургическом лечении (R. Cozzi et al., 2006). Полный потенциал влияния аСС на регрессию опухоли и ингибирование клеточной пролиферации остается неизвестным, поскольку большинство пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, ранее подвергались хирургическому лечению или ЛТ. Уменьшение размеров аденомы гипофиза в результате применения аСС в качестве первичной терапии у пациентов с акромегалией de novo составило 51% (P. Lundm et al., 1997). Ретроспективный анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов, получавших октреотид подкожно, показал уменьшение размеров опухоли более чем на 25%, при этом нормализация уровня ИРФ-1 отмечалась у 68% этих пациентов. По данным A. Colao, у всех пациентов с акромегалией de novo (n=36) было получено сокращение размеров опухоли на 53% (от 18 до 100%). У 53,3% пациентов, получавших Сандостатин LAR в качестве первичной терапии в течение 12 мес, у двух пациентов с микроаденомой на момент включения в исследование наблюдалось сокращение размеров опухоли (более 50%) с полным ее исчезновением. У пациентов после хирургического лечения сокращение объема опухоли было менее выраженным.

На фоне патогенетической терапии Сандостатином LAR, направленной на нормализацию СТГ/ИРФ-1, могут претерпевать обратное развитие патологические структурно-функциональные изменения сосудов и миокарда, характерные для акромегалоидной кардиомиопатии. Проведенные исследования продемонстрировали, что достижение ремиссии заболевания может приостановить прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений (A. Colao et al., 2003; G. Lombardi et al., 2006), снизить уровень заболеваемости и смертности (I.M. Holdaway et al., 2004). Уже через 3 мес после назначения Сандостатина LAR отмечено начало процессов ремодуляции левого желудочка и межжелудочковой перегородки у больных всех возрастных групп, уменьшение массы миокарда левого желудочка, увеличение фракции сердечного выброса,

нормализация сердечного ритма, улучшение переносимости физических нагрузок. Полная регрессия гипертрофии левого желудочка наблюдалась у всех пациентов моложе 40 лет и только у 50% старше 40 лет, получавших терапию Сандостатином LAR (A. Colao et al., 2003). Эти данные указывают на необходимость проведения длительной терапии аСС с целью профилактики прогрессирования и обратного развития уже имеющихся сердечно-сосудистых осложнений. Очевидно, что контроль над уровнями СТГ/ИРФ-1 является главной целью терапии больных акромегалией с сердечно-сосудистыми осложнениями и позволяет улучшить выживаемость пациентов и качество их жизни.

Широкое назначение длительно действующего аСС Сандостатина LAR для долгосрочной терапии акромегалии диктует необходимость определения полного спектра побочных эффектов этих препаратов. L. Lancranjan и соавт. сообщают, что транзиторные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диарея, запор, боли в животе и метеоризм) наблюдались у 22% пациентов. Октреотид замедляет эвакуацию желчи из желчного пузыря, вследствие чего у 10-20% пациентов развивается бессимптомная желчнокаменная болезнь. Некоторые авторы считают, что данное осложнение менее характерно для депо-препарата, однако для доказательства этого утверждения необходимо получить результаты более длительного наблюдения (H.E. Turner, J.A.H. Wass, 2000). При применении Сандостатина LAR в течение 12 мес желчнокаменная болезнь была диагностирована у 6,3% пациентов, а мелкие кристаллические включения (песок) в желчном пузыре – у 4,7% больных (L. Lancranjan et al., 1999).

Собственный опыт применения Сандостатина LAR

В клинике ГУ ИПЭП, на базе которой на протяжении трех лет функционирует Центр по лечению акромегалии и гигантизма, было проведено открытое несравнительное проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности терапии Сандостатином LAR 20 мг у пациентов с активной акромегалией (n=8). Уже через месяц терапии пациенты отмечали улучшение состояния здоровья, хотя уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания еще не наблюдалось. Через 3 мес терапии пациенты отмечали отсутствие отечности конечностей и лица, головных болей. Наиболее частыми жалобами больных были артралгии и кардиалгии, что можно объяснить развитием необратимых дегенеративных изменений опорно-двигательного аппарата и акромегалоидной кардиомиопатии. Наблюдалось статистически значимое снижение уровней СТГ и ИРФ-1. Однако 3 мес терапии было недостаточно для достижения целевых уровней этих показателей. Что касается безопасности терапии Сандостатином LAR, то побочные эффекты наблюдались в основном со стороны ЖКТ, они были обусловлены подавлением базальной и стимулированной желудочной секреции, снижением моторики ЖКТ (вследствие ингибирования высвобождения мотилина) (И.И. Дедов и соавт., 2006). Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ у пациентов, получавших Сандостатин LAR, снижалась с увеличением количества инъекций.

Выводы

Таким образом, благодаря внедрению за последнее десятилетие новых технологий получены возможности патогенетического медикаментозного лечения акромегалии, профилактики осложнений этого заболевания и снижения смертности. Однако мы еще далеки от возможности применения этих методов у каждого нуждающегося в них пациента, поскольку в нашей стране отсутствует на государственном уровне программа по обеспечению таких пациентов необходимыми препаратами для проведения супрессивной терапии. Возможно, в ближайшее время эта проблема будет решаться и больные с такой редкой патологией будут получать патогенетическое лечение в необходимом объеме и это даст возможность существенно улучшить качество их жизни.

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України», 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 1

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Диабетология. Тиреоидология. Метаболические расстройства»

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

Индекс .....

город.....

село.....

район ..... область.....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. .....

раб. .....

моб. .....

E-mail: .....

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Диабетология. Тиреоидология. Метаболические расстройства»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. .....

2. .....

3. .....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

.....

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Диабетология. Тиреоидология. Метаболические расстройства»? .....

На какую тему? .....

.....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? .....

.....

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____