

Акромегалия в Нижегородской области. Нерешенные вопросы диагностики и терапии пациентов с акромегалией. Возможные пути решения.

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной
практики им. В. Г. Вогралика ПИМУ Минздрава России,
зав. эндокринол. отд., главный внештатный эндокринолог МЗ НО

О. В. Занозина

05 марта 2020

Определение:

Акромегалия (код МКБ — E22.0) - это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма

Актуальность проблемы: смертность.

- Смертность среди больных акромегалией превышает **в 10 раз** таковую в популяции.
- Приблизительно 50% нелеченных больных умирают в возрасте **до 50 лет**.
- Основными причинами повышенной смертности и сокращения продолжительности жизни являются осложнения, вызванные длительной гиперпродукцией гормона роста: сердечно-сосудистая патология, диабет и его осложнения, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и некоторые другие. В свою очередь, своевременная диагностика и адекватное лечение акромегалии позволяет сократить риск смертности в 2-5 раз.

Распространённость

В 80-е-90-е годы прошлого столетия распространённость акромегалии оценивалась как **40-60** случаев на 1 млн. человек.

- В Бельгийском исследовании (2006) - **100** случаев на 1 миллион.
- Распространённость акромегалии **50–70 случаев**, а заболеваемость – **3–4** случая на 1 млн населения в год

В России - **30** случаев на 1 млн. жителей России.

Фактическая распространённость акромегалии может превышать привычные расчетные значения.

Таблица 1. Предполагаемая распространенность акромегалии в Московской области (из расчета 60 случаев на 1 млн населения)

Год	Численность населения (млн)	Предполагаемая распространенность акромегалии (чел)	Число выявленных больных	% выявленных больных от прогнозируемого
2005	6,75	405	5	1,2
2007	6,75	405	70	17,2
2010	7,095	425	137	32
2014	7,095	425	180	42,3
2017	7,423	445	304	67

Регистр в РФ

- В Российской Федерации ведется собственный регистр, насчитывающий **4 047** пациентов с акромегалией
- Максимальная распространенность заболевания на 100 тыс. населения в Кировской области (**8,65 случаев**), в Республике Карелия (**7,55**) в Пензенской области (**7,51**).
- Смертность от акромегалии за время ведения российского регистра, составила **95 человек**, а средний возраст составил **63,4 года** ⁶.
- В Московской области **304** пациента (01.01.2018)

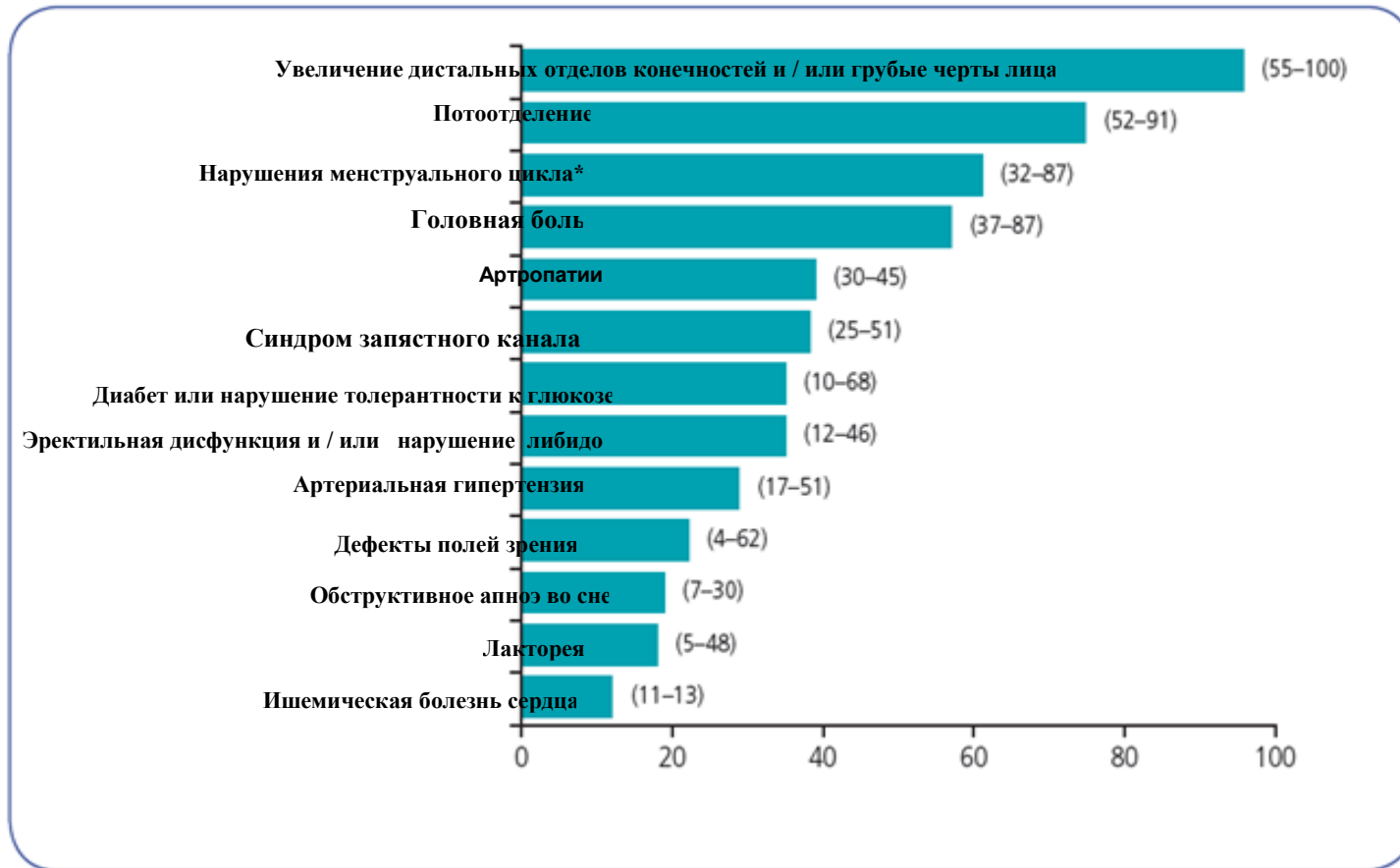
1 проблема: Регистр в Нижегородской области на конец 2018 г.

- **58** больных акромегалией
- ежегодно впервые выявляется **2-4** пациента
- в стационаре ГБУЗ НО НОКБ ежегодно госпитализируется **6-7** пациентов с данным диагнозом, в амбулаторном режиме приходят **46-52** пациента.

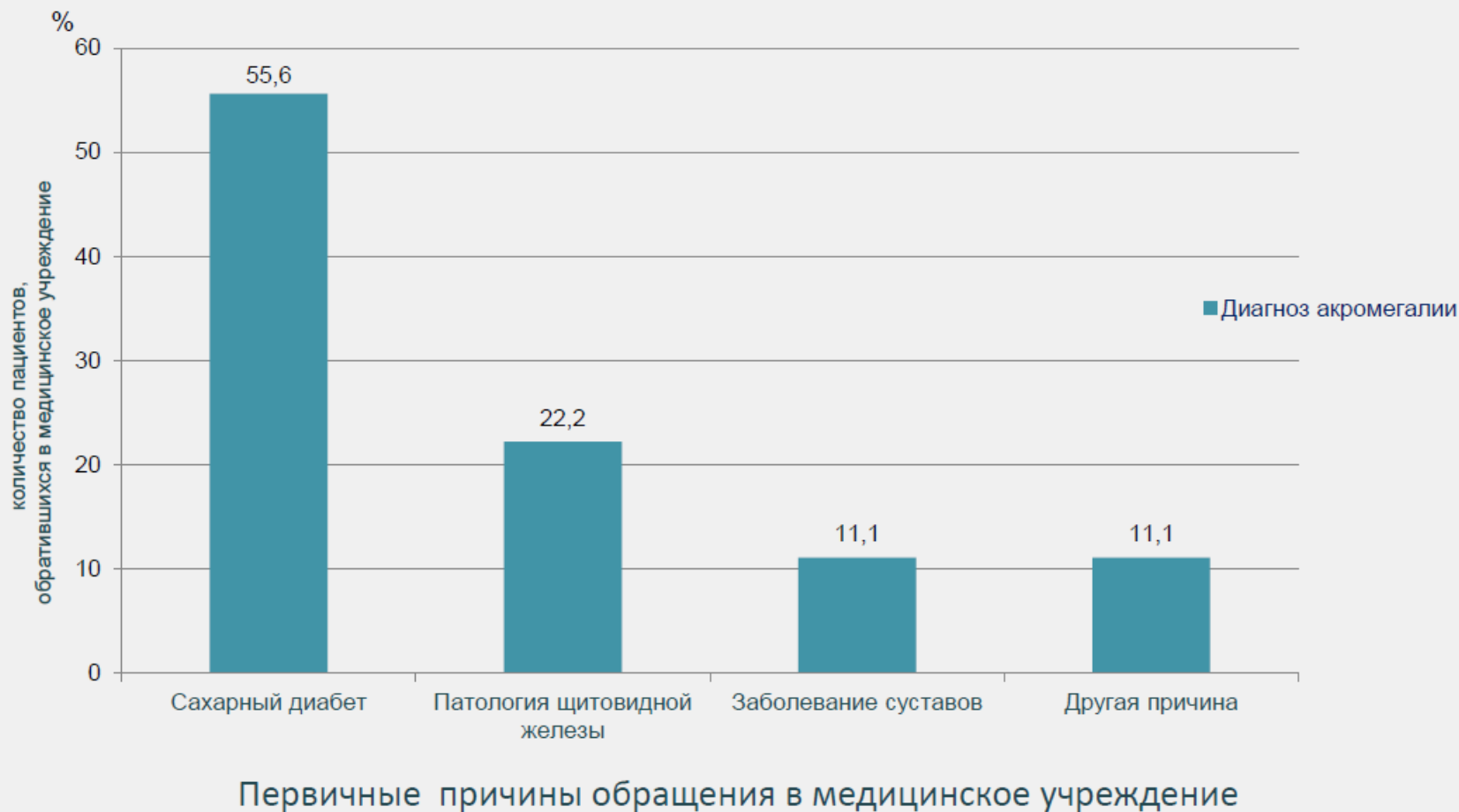


Системные проявления акромегалии

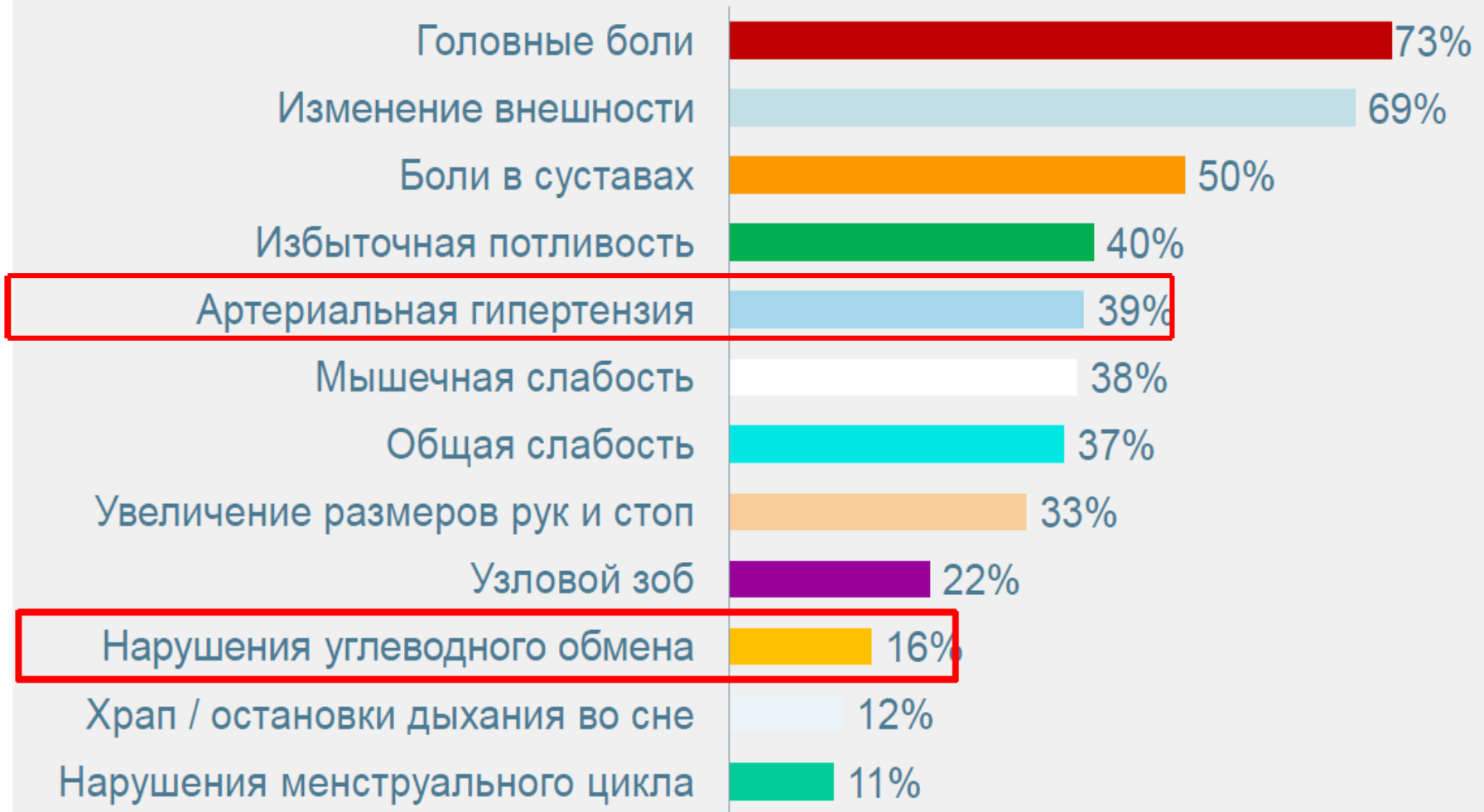
Клинические проявления



Сахарный диабет-основная первичная причина обращения к эндокринологу у пациентов с акромегалией (РФ)



Клинические проявления акромегалии (по данным Российского регистра 3719 пациентов)



Системные проявления у больных акромегалией в Нижегородской области

66,6 %

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.71-007.152-07:616.12-008.331.1

*Завьялова Ю.В.¹, Боровков Н.Н.¹, Дулин П.А.², Боровкова Н.Ю.¹,
Занозина О.В.¹, Симоненко А.В.²*

СУТОЧНЫЙ РИТМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АКРОМЕГАЛИЕЙ

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России; ²ФКУ «Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка» МО РФ, г. Москва

55 % - вторичный
сахарный диабет

**РОССИЙСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26. №1. С. 117-132**

2 проблема: Лабораторное подтверждение

уровень доказательности 2, класс рекомендаций В.

- **Гормональные анализы следует начинать с измерения показателя ИРФ-1, так как**

1. Уровни ИРФ-1 подвергаются циркадным изменениям значительно в меньшей степени, чем уровни СТГ благодаря длительному периоду полужизни, в связи с чем,

2. Более того, уровни ИРФ-1 могут измеряться в любое время дня,

3. Исследование ИРФ-1 натошак не обязательно, что создает максимальные удобства для больного и врача. Этот показатель является надежным маркером для диагностики, мониторинга и особенно скрининга акромегалии.

- однократное определение уровня ИРФ-1 имеет значительные преимущества перед однократным измерением уровня СТГ и отражает его интегрированную секрецию.

3 проблема: Лечение.

Цели лечения акромегалии должны быть обсуждены с пациентом и включают:

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций B):

1. Нормализация гормональных показателей.
2. Уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»
3. Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания.
4. Минимизация риска преждевременной смерти (что достигается нормализацией гормональных показателей и контролем осложнений акромегалии, прежде всего в отношении метаболизма глюкозы и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы)

Лечение.

Цели лечения акромегалии должны быть обсуждены с пациентом и включают:

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций В):

1. Нормализация гормональных показателей.

Целевые значения на основе мета-анализа (I.M.Holdaway et al., Eur J Endocrinol, 159:89-95,2008):

СТГ $\leq 2,5$ нг/мл (≤ 1 мкг/л при высокочувствительном методе определения) – при лечении длительно действующими аналогами соматостатина

минимальный уровень СТГ/ОГТТ < 1 нг/мл ($< 0,4$ мкг/л при высокочувствительном методе определения) - после аденомэктомии

нормализация уровня ИФР-1

А также:

В цели лечения входит терапия сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений:

- кардиологических,
- сахарного диабета 2 типа,
- нарушения липидного обмена,
- обструктивного ночного апноэ,
- полипов толстого кишечника и др.

Алгоритм ведения больных с акромегалией

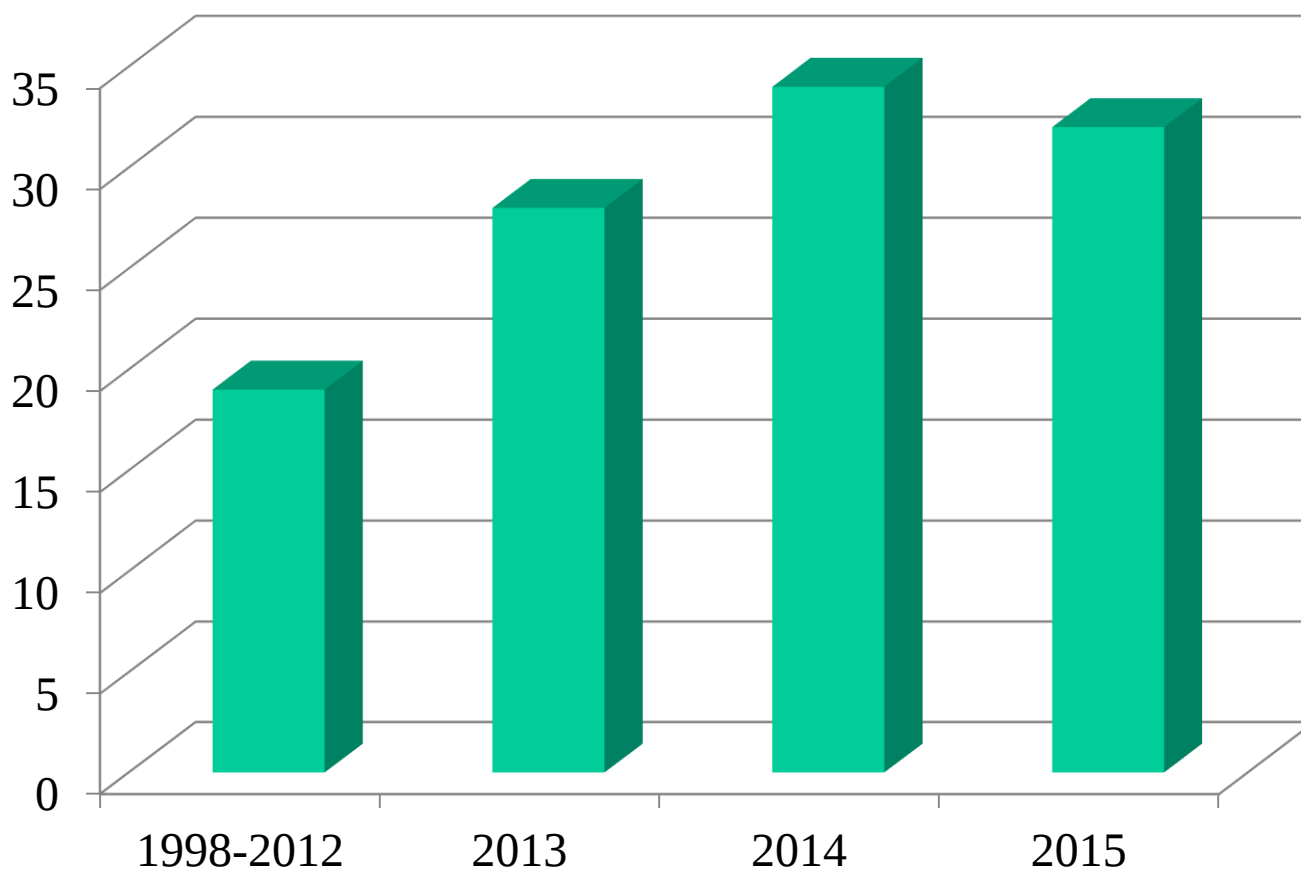


Оснащение операционной

- ✓ HD видеокамера
- ✓ навигационное оборудование
- ✓ источник света
- ✓ специальная би- и монополярная коагуляция
- ✓ высокооборотная интраназальная дрель
- ✓ набор эндоскопического эндоназального хирургического инструментария



Количество эндоскопических аденомэктомия постоянно растет



2013 - 2015 г.г. прооперировано 94 пациента

Зрительные расстройства и гиперсекреция тропных гормонов до и после оперативного лечения

- ❑ Снижение остроты зрения + битемпоральна гемианопсия наблюдались у 65 (69%) пациентов до оперативного лечения (из них 2 (3%) пациента - *амавроз и контрлатеральная амблиопия*, 5 (8%) пациентов с *парезом III п.ч.н.*)
- ✓ послеоперационный регресс зрительных нарушений у 45 (69%) пациентов;
- ✓ ухудшение у 2 (3%) пациентов;
- ❑ Гиперсекреция тропных гормонов наблюдалась у 42 (45%) пациентов
- ✓ Послеоперационный регресс гормональных нарушений у 25 (60%) пациентов;

Медикаментозная терапия

В настоящее время применяются три класса препаратов:

- аналоги соматостатина
- агонисты рецепторов дофамина
- антагонисты рецепторов СТГ

(уровень доказательности 1, класс рекомендации A)

✓ **Аналоги соматостатина – препараты первой линии в качестве медикаментозной терапии акромегалии.**

Препараты

- В России зарегистрированы следующие препараты из группы аналогов соматостатина:
 - **Октреотид:**
 - **Короткого** действия: Сандостатин (октреотид, оригинальный препарат, Novartis, Швейцария), Октреотид (Ф-Синтез, Россия); Октреотид (Фармсинтез, Россия), Октреотид (Компания Деко, Россия)
 - **Пролонгированного** действия: Сандостатин ЛАР® (октреотид, оригинальный препарат, Novartis, Швейцария); Октреотид-Лонг® (Ф-Синтез, Россия); Октреотид-Депо® (Фармсинтез, Россия)
 - **Ланреотид:**
 - **Короткого** действия: Соматулин (ланреотид, оригинальный препарат, Ipsen, Франция)
 - **Пролонгированного** действия: Соматулин Аутожель® (ланреотид, оригинальный препарат, Ipsen, Франция).

Аналоги соматостатина первого поколения

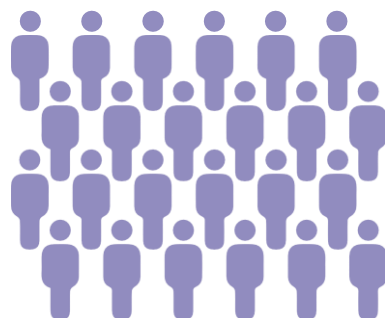
Название препарата	Способ введения	Начальная доза	Максимальная доза
Октреотид пролонгированный	внутримышечно (с помощью мед. персонала)	20 мг 1 раз в 4 недели	40 мг 1 раз в 4недели*
Ланреотид пролонгированный	глубоко подкожно (готовый шприц для самостоятельного применения)	120 мг 1 раз в 4 недели	120 мг 1 раз в 3 недели

* данная доза не зарегистрирована для лечения акромегалии

Утверждения в отношении аналогов соматостатина с указанием класса рекомендации:

- Эффективны в отношении снижения уровней ИФР-1 и СТГ до нормальных значений приблизительно у 55% пациентов. Октреотид ЛАР и Ланреотид Аутожелъ обладают сопоставимым профилем эффективности и безопасности.
 - (уровень доказательности 2, класс рекомендации B)
- Способствуют уменьшению объема аденомы у 25-70% пациентов на 13-57 % от исходного объема опухоли с большей эффективностью в случае применения в качестве первичной терапии (de novo).
 - (уровень доказательности 3, класс рекомендации B).
- Эффективность терапии аналогами соматостатина рекомендовано оценивать **не ранее чем через 6 месяцев** от начала терапии.
 - (уровень доказательности 3, класс рекомендации C).
- Возможные побочные эффекты: симптомы со стороны ЖКТ (чаще диарея, значительно реже – запоры, метеоризм и др.), гепато-билиарной системы (расширение желчных протоков; образование взвеси, камней желчного пузыря), выпадение волос, брадикардия, нарушения углеводного обмена, которые, как правило, не являются клинически значимыми и не требуют отмены препарата.
 - (уровень доказательности 2, класс рекомендации B)

Переход на Соматулин® Аутожель® при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии октреотидом ассоциирован с достижением клинико-биохимической ремиссии у 71% пациентов с акромегалией¹



Переход на терапию
ланреотидом



71 %

пациентов
достигли
ремиссии

**Московский регистр больных акромегалией:
21 пациент с акромегалией и непереносимостью
или резистентностью к терапии октреотидом 2013-16 гг.**

1. Андиферов М. Б., Алексеева Т. М., Пронин В. С. Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения //Фарматека. –2016. –№ 16. –С. 62-66.

При применении Соматулина Аутожель® после перехода с октреотида в связи с его неэффективностью наблюдалась нормализация уровня ИФР-1 и уменьшение объема аденомы гипофиза¹⁻²

У 19% пациентов наблюдалось уменьшение размера аденомы гипофиза на МРТ после перехода на ланреотид¹



Период наблюдения: 2 года
Количество пациентов: 63

У 61% пациентов отмечена ремиссия после перехода на ланреотид при неэффективности предшествующей терапии октреотидом²

Средняя концентрация ИФР-1 —130,5 нг/мл.



Период наблюдения: с октября 2009 по июль 2016.
Количество пациентов: 62

1. М.Б. Анциферов и др. Опыт ведения московского регистра больных акромегалией: возможности решения различных терапевтических задач. ФАРМАТЕКА № 16—2013. 2. М.Б. Анциферов и др. Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения. ФАРМАТЕКА № 16—2016.

В Нижегородской области:

- **33** пациента получают препарат Октреотид Депо (Лонг), у большинства проведено оперативное лечение.
- В РФ лекарственную терапию получают показателей **50%** соответственно..¹
- при этом :
 - Полная клинико-лабораторная ремиссия – 15 человек,
 - Неполная клинико-лабораторная ремиссия – 14 человек,
 - Отсутствие эффекта – 3 пациента
 - Нет данных - 1 пациент.
- По данным Ж.Е. Белой 30-50% пациентов достигли нормализации уровня ИФР-1².

1. Регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Под эгидой ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России

2. Ж. Белая. Регистры акромегалии – ключ к пониманию новых задач. VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 2019

Утверждения в отношении аналогов соматостатина с указанием класса рекомендации:

- Терапия октреотидом короткого действия эффективна и может быть применена в случае необходимости проведения **короткого курса лечения** (в предоперационном периоде).
- Главное показание - **в качестве дополнительной терапии при сохранении активности** заболевания в исходе хирургического вмешательства.
 - *(уровень доказательности 2, класс рекомендации A)*
- При **макроаденоме, низкой вероятности эффективности операции** и отсутствии компрессии локальных структур с пациентом необходимо обсудить возможности первичной лекарственной терапии в качестве альтернативы хирургической операции.
 - *(уровень доказательности 3, класс рекомендации B)*
 - **До операции для улучшения послеоперационных** гормональных показателей.
 - *(уровень доказательности 2, класс рекомендации B)*
- Аналоги соматостатина могут быть назначены, **если операция противопоказана или ее проведение отложено** из-за сопутствующих заболеваний.
 - *(уровень доказательности 4, класс рекомендации C)*
- Аналоги соматостатина показаны в период до наступления максимального эффекта после лучевой терапии.
 - *(уровень доказательности 2, класс рекомендации A)*

Клинический пример

Больная А. , 44 года

Диагноз : Акромегалия поставлен в 2014г.

Аденомэктомия в 2016г.

В 2017г: СТГ – 14,2 нг/л , ИРФ -1 : 390

Принимает Октреотид Депо , начиная с 20 мг 1 раз в 28 дней (+ кабергалин 4 таб . в неделю), заканчивая 40 мг 1 раз в 28 дней.

НА 10.10 .2019: СТГ – 7,2 нг/мл , ИРФ -1 : 318

Соматулин Аутожель 120 мг 1 раз в 4 недели

На 01.03.2020 СТГ – 3,8 нг/мл, ИРФ-1: 286

Благодарю за внимание!

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация о лекарственном средстве предоставляется медицинским работникам в соответствии с пп. 4 п. 1 и п. 2 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» для информирования пациентов об аналогичных лекарственных средствах.

Имеются противопоказания. Перед использованием следует ознакомиться с инструкцией или обратиться за консультацией к специалисту.

ООО «Ипсен»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17–23, этаж 2, ком. 10–27, 30–39 4/1–14; тел. +7 (495) 258-54-00, факс +7 (495) 258-54-01; www.ipsen.ru.

Служба медицинской поддержки по препаратам компании «Ипсен» (в рамках инструкции по применению): тел. 8 (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации); электронная почта Medical.Information.Russia.CIS@ipsen.com.

Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакции, для претензий на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно); электронная почта pharmacovigilance.russia@ipsen.com