

Пасиреотид — новый аналог соматостатина с доказанной терапевтической эффективностью при болезни Кушинга

На сегодняшний день аналоги соматостатина являются стандартом терапии при лечении акромегалии и функционирующих гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (НЭО). Стабилизация состояния при применении октреотида достигается у 65% пациентов с акромегалией (Ambrosi et al., 1990, Lamberts et al., 1989). Несмотря на достигнутые бесспорные результаты в терапии данной патологии, в ряде случаев не отмечается клинического ответа на лечение аналогами соматостатина, также со временем может формироваться резистентность к терапии, требующая увеличения дозы и кратности введения препарата. В случае с НЭО имеется риск возникновения рецидивов.

Причина данных проблем состоит в особенностях распространения и степени экспрессии рецепторов к соматостатину (SST) в различных тканях организма больного, так как клинический эффект аналогов соматостатина зависит от взаимодействия с различными типами SST и степени их экспрессии в тех или иных опухолевых тканях.

Классическим примером аналогов соматостатина является октреотид, механизм действия которого хорошо изучен. Октреотид обладает высоким сродством к SST₂ и умеренным сродством к SST₅, что объясняет его эффективность при лечении больных с акромегалией и функционирующими НЭО (Comi, 2006).

Тип опухоли	SST ₁ (%)	SST ₂ (%)	SST ₃ (%)	SST ₄ (%)	SST ₅ (%)
Соматотропин-секретирующая аденома гипофиза	44	96	44	5	86
НЭО	76	80	43	68	77
АКТГ-секретирующая аденома гипофиза	56	67	25	0	86

АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза преимущественно имеют экспрессию SST₅ и меньше SST₂ и SST₁ (табл. 1), что объясняет неэффективность октреотида при лечении болезни Кушинга.

Аналог соматостатина, обладающий высоким сродством к SST и поливалентным профилем активности в отношении разных типов рецепторов, может иметь широкий спектр клинического применения не только у пациентов с акромегалией или НЭО, но и у больных с рефрактерностью или вторичной резистентностью к октреотиду, а также в случаях других опухолей, при которых имеют значение типы SST₂ и SST₅.

У человека кортикотропные опухоли экспрессируют различные типы SST, среди которых преобладают SST₅. Поэтому требуется медикаментозное средство с преимущественной аффинностью к данному типу рецепторов (Batista et al., 2006; Van Der Hoek et al., 2005).

Пасиреотид (SOM 230) обладает уникальным широким профилем активности в отношении всех типов SST, что отличает его от присутствующих на фармацевтическом рынке других аналогов соматостатина. Пасиреотид имеет ряд значительных преимуществ в лечении заболеваний, связанных с нарушениями секреторной функции гипофиза.

Пасиреотид является аналогом соматостатина. Этот препарат обладает высокой аффинностью к SST₁, SST₂, SST₃ и SST₅. Пасиреотид проявляет в 30, 11 и 158 раз более выраженную активность в отношении SST₁, SST₃ и SST₅ соответственно, чем октреотид (Bruns et al., 2002; Schmid, Schoeffter, 2004).

Эндогенные соматостатины (SRIF-14, SRIF-28) также характеризуются высокой аффинностью в отношении всех типов SST. Однако их терапевтические возможности ограничены коротким периодом полураспада в плазме крови (≥3 мин), что обусловлено быстрой протеолитической деградацией. В то же время пасиреотид благодаря своей циклогексапептидной структуре является метаболически стабильным соединением с периодом полураспада около 12 ч (Schmid, 2008).

На основании отличий в аффинности пасиреотида и октреотида к разным типам SST было показано, что в клетках и тканях, экспрессирующих SST₁, SST₃ и SST₅, пасиреотид будет проявлять более выраженное ингибиторное действие на секрецию гормонов. Учитывая высокую аффинность к нескольким типам SST, пасиреотид эффективен у пациентов с болезнью Кушинга (Kulaksiz et al., 2002, Van Der Hoek et al. 2004, 2005, Colao A. et al., 2013).

Причиной развития болезни Кушинга является АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза, в результате чего формируется гиперпродукция гормонов коры надпочечников, что лежит в основе развития синдрома Кушинга.

Гиперпродукция гормонов коры надпочечников вызывает ожирение, остеопороз, артериальную гипертензию, резистентность к инсулину, сахарный диабет, дислипидемию, сердечно-сосудистые заболевания и достоверно повышает смертность у больных вследствие развития осложнений.

Трансфеноидальная хирургия является первичным лечением для большинства пациентов с болезнью Кушинга и другими опухолями гипофиза. Частота ремиссии после оперативного вмешательства составляет от 65% до 90% и зависит от разных клинических факторов, в том числе и от подготовки хирурга. В то же время понятие ремиссии имеет различное определение. Клинические рецидивы заболевания наблюдаются у каждого третьего больного после первичного оперативного лечения (Billir et al., 2008).

Выбор второй линии терапии при болезни Кушинга ограничен. Возможно проведение повторного нейрохирургического лечения. Может быть рекомендована лучевая терапия или выполнение хирургической двусторонней адреналэктомии. При болезни Кушинга может назначаться медикаментозная терапия. Тем не менее, имеющиеся в арсенале врача медицинские препараты для лечения болезни Кушинга не обладают доказательной базой для клинического применения, основанной на результатах репрезентативных проспективных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований. Поэтому данные препараты не утверждены для лечения болезни Кушинга.

Пасиреотид взаимодействует с четырьмя из пяти типов SST, поэтому отличается уникальными возможностями при лечении болезни Кушинга (Newell-Price J. et al., 2005).

По данным лабораторных исследований, пасиреотид обеспечивает снижение секреции АКТГ в тканях опухоли гипофиза человека. В клетках кортикотропных опухолей человека 72-часовое воздействие пасиреотида (10 нмоль/л) привело к снижению секреции АКТГ на 30%-40%. Октреотид в такой же концентрации снижал секрецию всего лишь до 28% (Hofland et al., 2005).

В другом исследовании пасиреотид снижал секрецию АКТГ в клетках 5 из 6 первичных кортикотропных опухолей гипофиза. Пасиреотид также ингибировал пролиферацию клеток во всех опухолях на 10%-70% (Batista et al., 2006).

В эксперименте на животных единичное введение пасиреотида сопровождалось подавлением секреции АКТГ (Silva et al., 2005).

В открытом клиническом исследовании 2 фазы изучались безопасность и эффективность применения пасиреотида у взрослых пациентов со стойким или рецидивирующим течением болезни Кушинга. Больные получали пасиреотид в дозе 600 мкг подкожно 2 раза в сутки в течение 15 сут. Основной конечной точкой исследования являлась нормализация уровня кортизола в моче. Результаты исследования показали снижение уровня кортизола в моче у большинства пациентов. У некоторых участников, получавших пасиреотид, наблюдалась гипергликемия. При этом уровень глюкозы в крови можно было контролировать с помощью оральных сахароснижающих средств. В ходе исследования было продемонстрировано, что пасиреотид может быть первым средством медикаментозной терапии болезни Кушинга с доказанной эффективностью (Boscaro et al., 2006).

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании 3 фазы при лечении болезни Кушинга была показана клиническая эффективность использования пасиреотида. В исследовании приняли участие 162 больных в возрасте старше 18 лет, у которых была установлена болезнь Кушинга. Диагноз подтверждался на основании повышения уровня кортизола в моче в 1,5 раза в четырех пробах при суточном мониторинге на протяжении 2 нед. Также определялся уровень кортикотропина в плазме (5 нг/л и более), что подтверждало гипофизарную этиологию синдрома Кушинга.

Пациентам были назначены подкожные инъекции пасиреотида два раза в день. Первая группа больных (n=82) получала пасиреотид в дозировке 600 мкг, вторая группа (n=80) — 900 мкг. Пациентам, у которых уровень свободного

кортизола в моче превышал норму в два раза, назначали дополнительно 300 мкг пасиреотида. Больные, у которых этот показатель превысил исходный уровень к 3-му месяцу исследования, также получали дополнительные 300 мкг пасиреотида. Основной конечной точкой исследования являлась нормализация уровня свободного кортизола ниже верхней границы нормального значения без повышения дозы препарата к 6-му месяцу терапии. Исследование продолжалось в течение 12 мес (Colao A. et al., 2013).

В начале исследования у 78% пациентов с болезнью Кушинга отмечалась умеренная или очень тяжелая степень гиперкортицизма (табл. 2).

Степень тяжести	Группа 1 Пасиреотид 600 мкг 2 раза в сутки (n=82)	Группа 2 Пасиреотид 900 мкг 2 раза в сутки (n=80)	Всего (n=162)
Легкая	12 (15)	14 (18)	26 (16)
Умеренная	26 (32)	40 (50)	66 (41)
Тяжелая	28 (34)	13 (16)	41 (25)
Очень тяжелая	11 (13)	9 (11)	20 (12)
Потерянные результаты	5 (6)	4 (5)	9 (6)

У 48% больных в 1 группе уровень свободного кортизола в моче превышал верхнее значение нормы в 5 раз, во 2 группе такие показатели отмечались у 28% пациентов. Средний уровень свободного кортизола у больных 1 и 2 группы до начала терапии достигал 730 нмоль/сут и 487 нмоль/сут соответственно.

Средняя продолжительность лечения составила 10,8 мес (диапазон от 0,03 до 37,8 мес). 78 пациентов с болезнью Кушинга (48%) завершили 12-месячный курс терапии пасиреотидом.

К 6-му месяцу лечения у большинства участников с болезнью Кушинга, получавших пасиреотид, наблюдалось снижение показателей концентрации свободного кортизола в моче по сравнению с исходным уровнем до начала терапии (рис. 1, 2).

К 6-му месяцу лечения у 15% пациентов в 1 группе (95% ДИ 7-22) и у 26% больных во 2 группе (95% ДИ 17-36) была достигнута нормализация уровня свободного кортизола в моче без предварительного увеличения дозы пасиреотида.

Было установлено, что у 50 из 108 пациентов наблюдалось значительное снижение концентрации свободного кортизола в моче (равное/более 50% снижения от исходного уровня) к 6-му месяцу, в том числе у больных с очень высокими исходными значениями концентрации кортизола.

К 12-му месяцу терапии у 13% пациентов в 1 группе (95% ДИ 6-21) и у 25% больных во 2 группе (95% ДИ 16-35) наблюдался уровень свободного кортизола в моче ниже верхней границы нормы. У 20 из 36 пациентов, которые достигли нормализации уровня свободного кортизола к 6-му месяцу лечения, показатели оставались стабильными и не превышали нормальные значения к 12-му месяцу. Участники, у которых доза пасиреотида была уменьшена до 300 мкг 2 раза в день (n=5) или 600 мкг 2 раза в день (n=6), также имели нормальный уровень кортизола.

Частичный контроль проявлений гиперкортицизма наблюдался у 18% и 13% пациентов в 1 и 2 группах к 6-му месяцу и у 16% и 3% к 12-му месяцу соответственно.

В исследовании была показана связь между снижением уровня свободного кортизола в моче и улучшением клинического состояния больных с болезнью Кушинга. При снижении показателей концентрации свободного кортизола в моче наблюдалось улучшение клинического состояния пациентов, уменьшение проявлений гиперкортицизма и нормализация показателей качества жизни больного (рис. 3).

Пасиреотид влиял на размер опухоли гипофиза у пациентов с болезнью Кушинга, что было отмечено у 75 больных (46%) с выявленной значительной аденомой по данным МРТ-исследования до начала терапии. К 12-му месяцу лечения средний процент изменения объема опухоли составил — 9,1% (95% ДИ от -46,3% до 28,0%) в 1 группе и -43,8% (95% ДИ от -68,4% до -19,2%) во 2 группе.

В целом профиль безопасности пасиреотида не отличался по основным побочным эффектам от аналогов соматостатина за исключением частоты развития гипергликемии.

Продолжение на стр. 48.

Пасиреотид — новый аналог соматостатина с доказанной терапевтической эффективностью при болезни Кушинга

Продолжение. Начало на стр. 47.

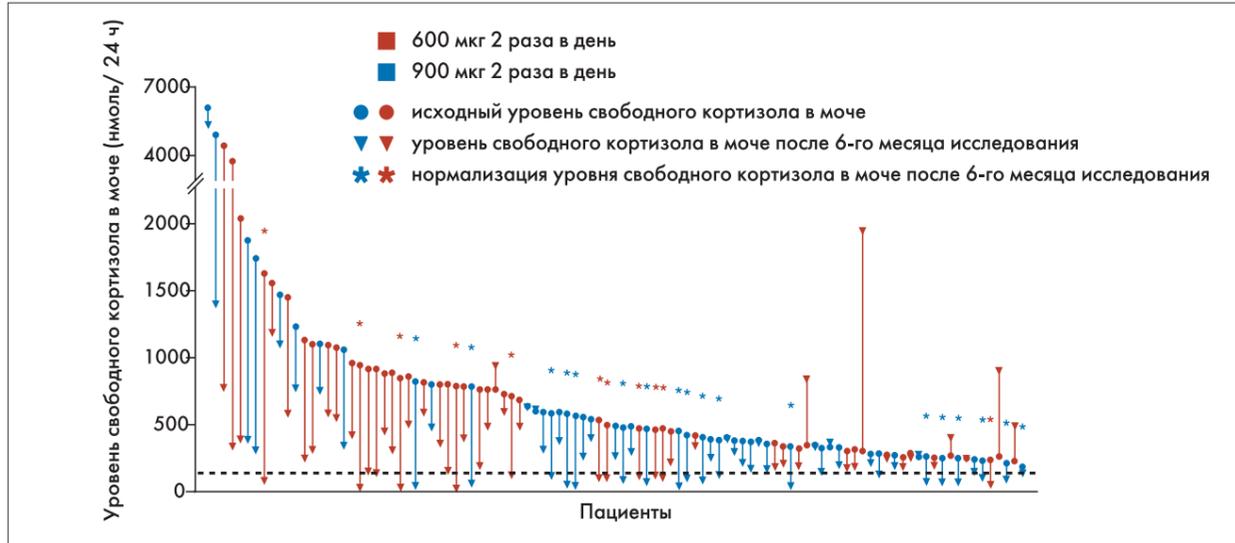


Рис. 1. Абсолютные изменения уровней свободного кортизола в моче от начала исследования до 6-го месяца. Анализ уровня свободного кортизола в моче в начале исследования и после 6-го месяца проведен у 103 пациентов. У 50 участников наблюдалось существенное изменение уровня свободного кортизола в моче после 6-го месяца исследования (нормализация либо снижение более чем на 50% от исходного показателя). Максимальный уровень кортизола в норме обозначен черной пунктирной линией (145 нмоль/24 ч [52,5 мкг/24 ч])

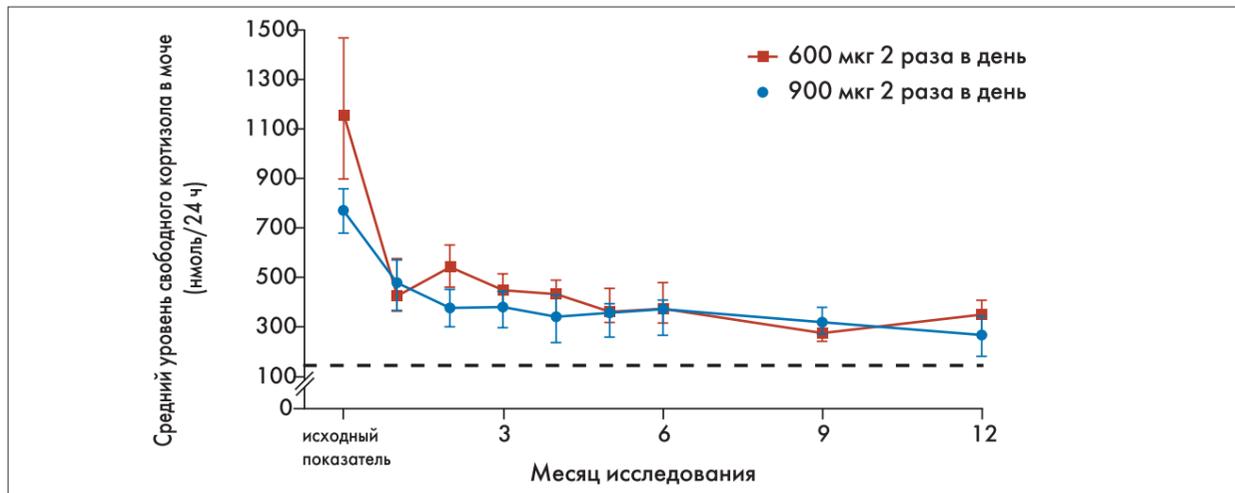


Рис. 2. Средние изменения уровня свободного кортизола в моче на протяжении 12 мес исследования для пациентов, получавших пасиреотид в дозировке 600 мкг 2 раза в день и 900 мкг 2 раза в день

Наиболее частыми зарегистрированными побочными эффектами 3 и 4 степени являлись гипергликемия и сахарный диабет (13% и 7% случаев соответственно).

Вскоре после начала терапии пасиреотидом уровень глюкозы и концентрация гликозилированного гемоглобина в крови возрастали и стабилизировались после назначения сахароснижающих средств. Таким образом, было показано, что уровень глюкозы в крови поддавался контролю с помощью сахароснижающих препаратов (Colao A. et al., 2013).

Исследования пасиреотида, проведенные в последние годы, продемонстрировали, что новый аналог соматостатина пасиреотид обладает более выраженным и продолжительным угнетающим действием на секрецию соматотропного гормона и ИФР-1, чем октреотид (Schmid A.H., 2008). Пасиреотид подавляет секрецию АКТГ, что делает его эффективным средством при лечении болезни Кушинга.

Проведение плацебо-контролируемых исследований для оценки эффективности терапии болезни Кушинга считается неэтичным по причине того, что в настоящее время не существует официально утвержденного медикаментозного лечения, которое могло быть представлено в группе сравнения с плацебо (Schmid A.H., 2008).

Недавно завершенное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование (Colao A. et al. 2013) показало, что применение пасиреотида у больных с умеренной или тяжелой степенью гиперкортицизма при болезни Кушинга позволяет нормализовать или снизить концентрации свободного кортизола в моче.

Снижение концентрации свободного кортизола в моче при лечении пасиреотидом сопровождалось снижением сывороточного кортизола и уровня кортикотропина в плазме, а также улучшением клинической симптоматики болезни Кушинга. Показатели массы тела пациента, систолического и диастолического артериального давления, а также уровня холестерина и ЛПНП значительно снижались под действием проводимого лечения, что отражалось на улучшении качества жизни пациентов (Colao A. et al., 2013).

Кроме того, показана способность пасиреотида связываться с несколькими типами SST, что позволяет подавлять пролиферацию АКТГ-синтезирующих аденом гипофиза и проявляется в снижении объема опухоли (Fedele et al., 2007, Colao A. et al., 2013).

Список литературы находится в редакции

Подготовил **Игорь Кравченко**

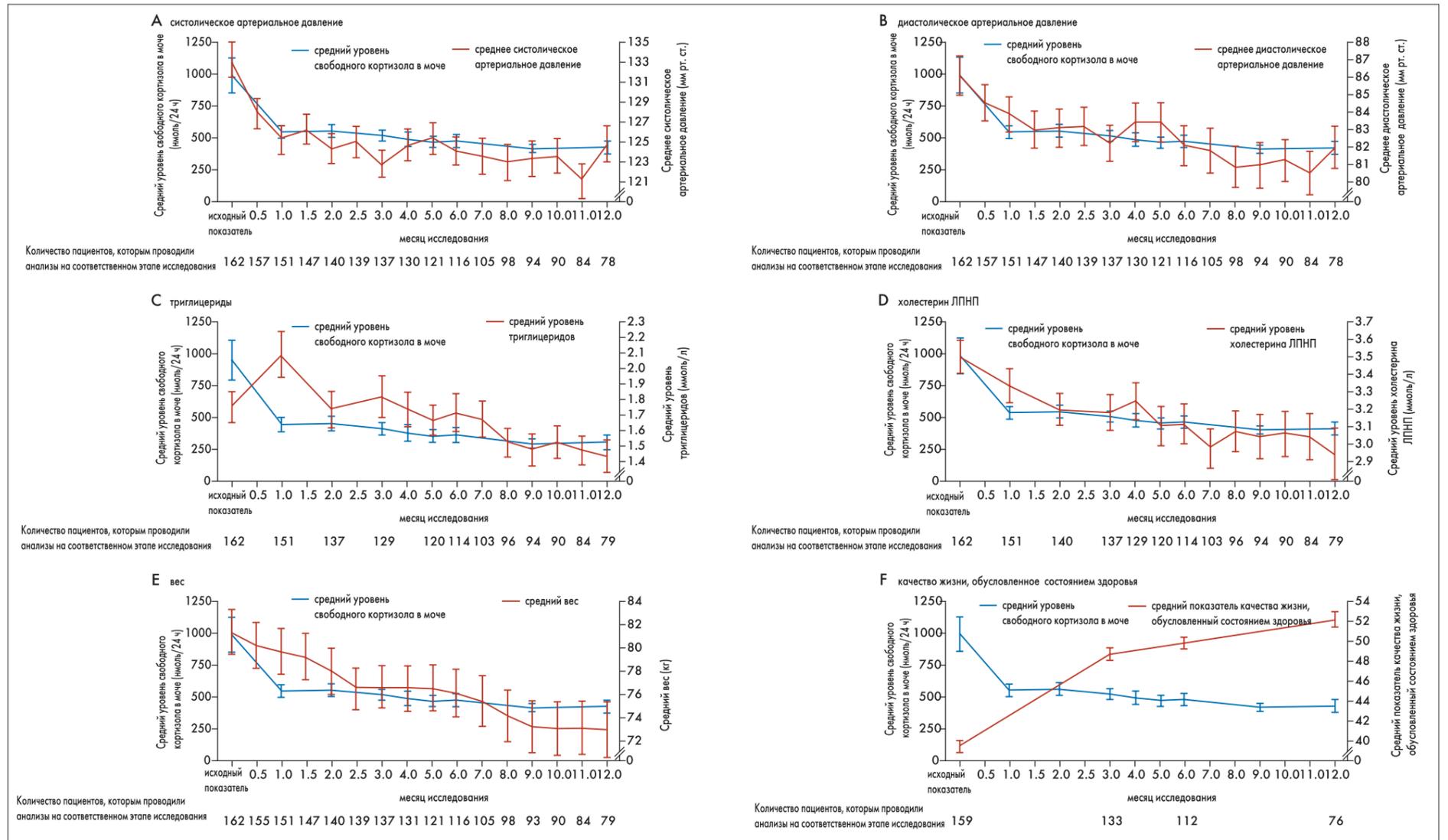


Рис. 3. Изменения симптоматики болезни Кушинга и среднего уровня свободного кортизола в моче у всех пациентов на протяжении 12 мес исследования