

**А.Н. Кваченюк**, д.м.н., профессор, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

## Пасиреотид — новые горизонты в лечении болезни Иценко-Кушинга

**Пасиреотид (Сигнифор) — новый аналог соматостатина для подкожного введения, ингибирующий секрецию кортикотропина в аденоме гипофиза у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.**

**Пасиреотид обладает наибольшим сродством к рецепторам соматостатина подтипа 5 (SSTR-5), что отличает его от других существующих аналогов соматостатина. Чрезмерная экспрессия SSTR-5 наблюдается в кортикотропоцитах аденомы гипофиза.**

**Пасиреотид — первый препарат, одобренный для лечения болезни Иценко-Кушинга (БИК), который оказывает непосредственное влияние на гипофиз.**



А.Н. Кваченюк

### Современные аспекты этиопатогенеза и основных методов лечения болезни Иценко-Кушинга

Причиной БИК является аденома гипофиза, которая секретирует кортикотропин в избыточном количестве — гормон, стимулирующий секрецию кортизола в надпочечниках [1-3]. Длительно существующий гиперкортицизм приводит к формированию своеобразного клинического фенотипа, получившего название синдрома Иценко-Кушинга и включающего такие основные симптомы, как центральное ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, мышечная слабость, гирсутизм, депрессия и остеопороз [2, 4, 5]. При отсутствии лечения синдром Иценко-Кушинга может привести к серьезным осложнениям и существенному повышению смертности от осложнений сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, что является наиболее частой преждевременной причиной смерти [5].

Болезнь Иценко-Кушинга является причиной более 70% случаев синдром эндогенного гиперкортицизма. По оценкам международных экспертных групп, распространенность этого заболевания составляет примерно 39 случаев на 1 млн населения в общей популяции [1, 2, 5].

Трансфеноидальное хирургическое вмешательство, выполняемое опытным квалифицированным хирургом, считается первой линией терапии почти у всех пациентов с БИК. Частота ремиссии зависит от уровня квалификации и подготовленности нейрохирурга. Поэтому частота непосредственной ремиссии колеблется в широких пределах по результатам разных клиник и составляет 65-90% при удалении микроаденомы (менее 1 см в диаметре). Вероятность рецидива через 5 лет может достигать 25%. У пациентов с макроаденомой частота ремиссии еще ниже, а вероятность рецидива выше [6-7].

Для пациентов, у которых не удалось достичь ремиссии после оперативного вмешательства, или в случае рецидива заболевания варианты лечения включают:

- повторную трансфеноидальную операцию;
- лучевую терапию гипофизарной области;
- двустороннюю адреналэктомию;
- медикаментозное лечение.

До недавнего времени арсенал медикаментозных средств терапии БИК был представлен антагонистами глюкокортикоидных рецепторов (мифепристон), ингибиторами стероидогенеза (кетоканазол, хлодитан и метирапон). Относительно недавно появившимися препаратами, воздействующими непосредственно на гипофиз, являются агонист D2-рецепторов дофамина (каберголин) и аналог соматостатина (пасиреотид), утвержденный ЕМА и FDA в Европе и США в 2012 году [10, 11].

В связи с высокой частотой осложнений и смертностью на фоне персистирующего гиперкортицизма, основной целью медикаментозной терапии является нормализация выработки кортизола, что может потребовать комбинации препаратов, воздействующих на гипофиз, и препаратов, блокирующих функцию надпочечников [12, 13].

### Пасиреотид — аналог соматостатина, новое достижение в медикаментозной терапии болезни Иценко-Кушинга

Многие опухолевые клетки, в том числе кортикотропоциты аденомы гипофиза, экспрессируют на клеточной мембране рецепторы соматостатина (SSTR), которые являются потенциальной мишенью для терапии. Соматостатин представляет собой естественный пептидный гормон, регулирующий работу эндокринной системы. Он влияет на нейротрансмиссию и клеточную пролиферацию посредством взаимодействия с SSTR, сопряженными со специфическими G-белками, а также ингибирует высвобождение некоторых гормонов гипофиза (например, кортикотропина) [14, 15].

Аналоги соматостатина первого поколения, в том числе октреотид и ланреотид, применяются для лечения различных нейроэндокринных опухолей и карциноидного синдрома, а также при акромегалии. В то же время, ни один из этих препаратов не продемонстрировал значимой эффективности в лечении БИК. У нового аналога соматостатина (пасиреотида) уникальный спектр аффинности к SSTR. Он обладает наивысшей аффинностью к SSTR-5, которые в наибольшей степени представлены в кортикотропных опухолях гипофиза [14]. Другие подтипы SSTR, как правило, экспрессируются на значительно более низком уровне в клетках кортикотропинпродуцирующей аденомы гипофиза [15].

Таким образом, у пациентов с БИК эффект пасиреотида реализуется посредством связывания его с SSTR-5 с последующим ингибированием секреции кортикотропина аденомой гипофиза, что лежит в основе снижения секреции кортизола надпочечниками [14, 15].

Эффективность пасиреотида при БИК показана в репрезентативных клинических исследованиях.

### Эффективность пасиреотида в отношении снижения уровня свободного кортизола в моче

Несмотря на то что мишенью действия пасиреотида являются кортикотропоциты аденомы гипофиза, в которых он ингибирует секрецию кортикотропина, первичной конечной точкой в клинических исследованиях по изучению данного препарата было изменение концентрации свободного кортизола в моче [16], что является лабораторным показателем, позволяющим объективизировать проявления гиперкортицизма. Определение уровня кортизола считается более надежным методом диагностики и мониторинга БИК, чем измерение уровня кортикотропина, который имеет пульсирующий характер секреции и короткий период полураспада.

В большом рандомизированном клиническом исследовании III фазы через 6 мес терапии удалось нормализовать уровень свободного кортизола в моче (первичная конечная точка) у 15 и 26% пациентов, получавших пасиреотид в дозе 600 или 900 мкг 2 раза в день соответственно. Результаты,

достигнутые на фоне приема пасиреотида в дозе 900 мкг, соответствовали предварительно заданной первичной конечной точке, в отличие от результатов в группе пасиреотида 600 мкг. Но следует отметить, что вероятность нормализации уровня свободного кортизола в моче была более высокой у пациентов с исходно более низкими показателями [16].

В целом, в данном исследовании у 78% пациентов отмечался гиперкортицизм умеренной (в 2-5 раза выше верхней границы нормы) и очень тяжелой степени (в  $\geq 10$  раз выше верхней границы нормы). При этом в группе пациентов, получавших 600 мкг пасиреотида, оказалось больше больных с исходно высоким уровнем свободного кортизола в моче (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) по сравнению с группой приема пасиреотида 900 мкг [16]. Это может частично объяснить более низкую эффективность дозы 600 мкг по сравнению с 900 мкг.

**Вторичные конечные точки.** Через 6 мес терапии примерно половина больных, получавших пасиреотид, достигла нормализации уровня свободного кортизола в моче или его снижения более чем на 50% от исходного значения. Лечение также привело к значительному снижению уровня кортизола в сыворотке и слюне, плазменного уровня кортикотропина, объема аденомы гипофиза и выраженности симптомов БИК (уменьшению надключичных и спинных жировых отложений, гиперемии лица, снижению массы тела, систолического и диастолического артериального давления, холестерина липопротеидов низкой плотности).

**Влияние на качество жизни.** Болезнь Иценко-Кушинга может значительно снижать качество жизни, связанное со здоровьем [17]. Webb S.M. et al. (2014) провели отдельный анализ упомянутого выше исследования, который был посвящен оценке влияния лечения пасиреотидом на качество жизни пациентов с БИК. Авторы также изучили связь качества жизни с уровнем свободного кортизола в моче и симптомами БИК. Качество жизни оценивали с помощью опросника Cushing's Quality of Life Questionnaire (CushingQoL) [17].

Согласно результатам анализа, изменения показателя CushingQoL достоверно коррелировали с изменениями уровня свободного кортизола в моче, индекса массы тела, веса и показателя оценки депрессии по шкале BDI-II через 12 мес лечения (но не через 6 мес). В зависимости от степени контроля заболевания по уровню свободного кортизола в моче, через 6 мес терапии пациенты были разделены на три подгруппы: полного, частичного контроля и неконтролируемого течения заболевания. Через 12 мес лечения процентное изменение показателя CushingQoL в этих подгруппах составило 63%; 58,8% и 37,9% соответственно [17].

Таким образом, этот анализ показал, что терапия пасиреотидом может приводить к значительному улучшению качества жизни через 12 мес лечения. При этом наилучшие результаты были получены у пациентов, достигших биохимического контроля БИК.

Продолжение на стр. 6.

А.Н. Кваченюк, д.м.н., профессор, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

## Пасиреотид — новые горизонты в лечении болезни Иценко-Кушинга

Продолжение. Начало на стр. 5.

### Показания к назначению и алгоритм подбора дозы пасиреотида

В Украине, США и странах ЕС пасиреотид одобрен для лечения взрослых пациентов с БИК, у которых не может быть проведено хирургическое вмешательство на гипофизе или оно оказалось неэффективным.

В Украине рекомендована стартовая доза подкожного пасиреотида 600 мкг два раза в день. Терапевтическая доза составляет от 300 до 900 мкг два раза в день. Титрование дозы должно основываться на клиническом ответе и переносимости препарата. Если на фоне лечения пасиреотидом достигнуто значимое снижение уровня свободного кортизола в моче, терапия должна быть продолжена до тех пор, пока сохраняется ее эффект. Решение об увеличении дозы до 900 мкг дважды в день принимается на основании недостаточного клинического ответа и хорошей переносимости дозы 600 мкг. В случае развития нежелательных явлений может потребоваться временное снижение дозы — до 300 мкг на одну инъекцию.

### Оценка эффективности терапии и целесообразности ее продолжения

Максимальное снижение уровня свободного кортизола в моче обычно отмечается уже через два месяца лечения [16]. Поэтому у пациентов, не ответивших на лечение через 2 мес, следует рассмотреть целесообразность его прекращения. Как показали проведенные исследования, у большинства пациентов, не продемонстрировавших клинический ответ в течение 2 мес терапии, не удалось его достичь и в более поздние сроки [16]. Такая особенность пасиреотида позволяет оптимизировать расходы на лечение.

В то же время следует помнить, что плохие краткосрочные результаты не во всех случаях оказываются предикторами неудовлетворительной долгосрочной эффективности. Так, Trementino L. et al. (2012) представили клинический случай пациентки с сахарным диабетом и тяжелой БИК, получавшей 900 мкг пасиреотида 2 раза в день и в первые месяцы не ответившей на терапию. Более того, у нее было отмечено ухудшение течения диабета. Однако продолжение терапии пасиреотидом в дозе 1200 мкг 2 раза в сутки позволило достичь у этой пациентки нормализации уровня свободного кортизола в моче через 12 мес. После этого доза была уменьшена до 300 мкг 2 раза в день без снижения эффективности терапии как минимум в течение 3 лет [19].

Таким образом, в ряде случаев при отсутствии клинического ответа в первые месяцы терапии может быть принято решение о продолжении лечения более высокой дозой препарата, особенно при желании пациента продолжать терапию.

**Пасиреотид в составе комбинированной терапии.** Поскольку кортикотропные клетки аденомы гипофиза экспрессируют не только SSTR, но и дофаминовые рецепторы, комбинированная терапия пасиреотидом и каберголином может быть вариантом лечения для пациентов, которые не ответили на монотерапию любым из этих препаратов.

Поэтапный подход к терапии БИК с использованием пасиреотида, каберголина и кетоконазола продемонстрировал многообещающие результаты в 80-дневном исследовании с участием 17 пациентов с БИК (Feelders R.A. et al., 2010). Монотерапия пасиреотидом (100 или 250 мкг три раза в день) в течение 28 дней привела к нормализации уровня

свободного кортизола в моче у пяти пациентов. Добавление каберголина (титрование дозы от 0,5 до 1,5 мг через день в течение 10 дней) позволило получить клинический ответ еще у четырех пациентов [22]. И наконец, добавление на 60-й день лечения низкой дозы кетоконазола (в случае необходимости) позволило получить ответ у шести из восьми оставшихся пациентов и таким образом увеличить общее количество пациентов, ответивших на терапию, до 15 (88%) [21, 22].

### Профиль безопасности и переносимость пасиреотида

**Общий профиль безопасности.** В клинических исследованиях II и III фазы была показана хорошая переносимость взрослыми пациентами с БИК подкожного введения пасиреотида два раза в сутки. Профиль безопасности пасиреотида оказался сопоставим с другими аналогами соматостатина. Наиболее частые нежелательные явления терапии были легкими или умеренно выраженными и включали транзиторные желудочно-кишечные симптомы, в том числе диарею и тошноту, гипергликемию, холелитиаз и повышение уровня печеночных ферментов. В исследованиях с участием здоровых добровольцев были отмечены редкие случаи удлинения интервала QT и брадикардии по данным ЭКГ.

Исходя из профиля нежелательных явлений, перед и в процессе лечения пасиреотидом рекомендована оценка уровня глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), показателей функции печени, выполнение ЭКГ и УЗИ желчного пузыря.

При сопоставимом профиле безопасности пасиреотида с другими аналогами соматостатина имеется одна особенность, связанная с более высокой частотой развития гипергликемии. Повышенный риск случаев гипергликемии отмечается преимущественно у пациентов с исходными проявлениями сахарного диабета или при нарушении толерантности к глюкозе.

В исследовании Colao A. et al. (2012) повышение уровня глюкозы и HbA<sub>1c</sub> отмечалось вскоре после назначения пасиреотида, однако эти показатели были легко стабилизированы при использовании сахароснижающих препаратов. К концу исследования у 51 из 107 пациентов (48%) уровень HbA<sub>1c</sub> был  $\geq 6,5\%$ . Во время лечения пасиреотидом новые сахароснижающие препараты (в качестве стартовой терапии или в дополнение к другим, уже применявшимся противодиабетическим препаратам) были назначены в 74 из 162 случаев (46%). После их назначения средний уровень глюкозы натощак снизился с 9,2 до 6,7 ммоль/л в группе 600 мкг и от 8,9 до 7,4 ммоль/л в группе 900 мкг [16].

Повышение частоты гипергликемии на фоне терапии аналогами соматостатина связано с тем, что SSTR экспрессируются также клетками поджелудочной железы, в результате чего эти препараты подавляют секрецию инсулина и других гормонов, регулирующих углеводный обмен. Но следует отметить, что гипергликемия на фоне терапии пасиреотидом связана только со снижением секреции инсулина, в то время как на чувствительность тканей к инсулину пасиреотид не влияет.

Интересно, что в исследовании Beglinger C. et al. (2012) с участием здоровых добровольцев постпрандиальный уровень глюкозы в группе пасиреотида на 14-й день приема был ниже, чем в первый день. Это позволяет предположить некоторое снижение влияния пасиреотида на метаболизм глюкозы по мере продолжения лечения [21, 22].

В связи с данной особенностью пасиреотида пациентам перед его назначением рекомендуется оценивать гликемический статус и контролировать его в ходе терапии. Выявленные нарушения углеводного обмена требуют своевременного назначения или сахароснижающей терапии. Согласно результатам исследования Henry R.R. et al. (2011), наиболее эффективно корректировали индуцированную пасиреотидом гипергликемию агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП-4). Снижение уровня глюкозы крови после назначения метформина, натеглинида, вилдаглиптина и лираглутида составило 2%, 10%, 15% и 29% соответственно по сравнению с монотерапией пасиреотидом [22-23].

### Выводы

Подкожный пасиреотид является новым аналогом соматостатина, который показан для лечения БИК. Пасиреотид характеризуется высокой аффинностью к SSTR-5, экспрессируемым клетками аденомы гипофиза, что отличает его от других аналогов соматостатина.

В клиническом исследовании III фазы применение пасиреотида в дозе 600 или 900 мкг два раза в день у пациентов с БИК через 6 месяцев лечения привело к нормализации уровня свободного кортизола в моче у четверти пациентов (первичная конечная точка) и значительному снижению его среднего уровня. Уменьшение уровня свободного кортизола в моче сопровождалось снижением уровня кортизола в сыворотке крови и слюне, а также уменьшением выраженности клинических симптомов БИК.

Пасиреотид имеет профиль безопасности, подобный другим аналогам соматостатина, но отличается по частоте развития гипергликемии. Поэтому требуются мониторинг показателей углеводного обмена и своевременное назначение или усиление сахароснижающей терапии. В то же время не является препятствием для назначения или отмены пасиреотида при адекватном контроле гипергликемии.

### Литература

- Steffensen C. et al. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 2010, 92 (suppl1) 1-5.
- Feelders R.A. et al. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J. Endocrinol* 2012; 167: 311-326.
- Clyton R.N., *Neuroendocrinology*, 2010; 92 (suppl 1): 71-76.
- Pivonello R., Melnichenko G., Zachariewa S., Gu F., Oscar B., Shah N.S., Gaillard R., Colao A. 2011 Endocrine abstracts Vol 26 P32.
- Dekkers O.M. et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 976-981.
- Batista D.L. et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (8): 2757-65.
- Barker F.G. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003; 88: 4709-4719.
- Seiple P.L. et al. *J. Neurosurg*. 1999; 91: 175-179.
- Swearingen B. et al. *Ann. Intern. Med.* 1999 130, 821-824.
- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm32351.htm>.
- [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002052/human\\_med\\_001547.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002052/human_med_001547.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- Ram Z. et al. *J. Neurosurg*. 1994; 80: 37-45.
- [http://www.medscape.org/viewarticle/736964\\_4](http://www.medscape.org/viewarticle/736964_4).
- Schmid H.A. *Mol Cell Endocrinol*. 2008; 286: 69-74.
- Feelders R.A. et al. *Drugs Today* 2013, 49 (2): 89.
- Colao A. et al. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914-24.
- Webb S.M. et al. Pasireotide on HRQOL in Cushing's disease // *European Journal of Endocrinology* 2014. 171: 1; 89-98.
- Boscaro M., Ludlam W.H., Atkinson B. et al. Treatment of pituitary dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (1): 115-22.
- Trementino L., Cardinaletti M., Conettoni C. et al. Long-term efficacy of pasireotide in a patients with Cushing's disease and diabetes: results in the short term are not always predictive of long-term response [abstract no. P108]. *J Clin Endocrinol Stoffw*. 2012; 5 (Special Issue 3).
- Fleseriu M., Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future? *Pituitary*. 2012; 15 (3): 330-41.
- Feelders R.A., Hofland L.J. Medical treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (2): 425-38.
- Ligueros-Saylan M., Zhang Y., Newell-Price J. et al. Evaluation of the efficacy and safety of pasireotide LAR in patients with mild to moderate Cushing's disease: a randomized, double-blind, multicenter, phase III study design [abstract no. P1542.1]. In: 15th International Congress of Endocrinology and 14th European Congress of Endocrinology, Florence, 5-9 May, 2012.