



# Генотропін®

соматропін

## Як він змінить моє життя?

### ✓ Педіатричні показання та показання для дорослих<sup>1</sup>

- Дефіцит гормону росту (ДГР)
- Малорослі діти, які народилися маленькими для свого гестаційного віку
- Порушення росту при:
  - Синдромі Тернера
  - Синдромі Прадера-Віллі
  - Хронічній нирковій недостатності
- Ідіопатична низькорослість (ІН)<sup>3</sup>

### ✓ Довготермінові дані щодо безпеки<sup>2</sup>

### ✓ Пристрій вибору, який відповідає потребам Ваших пацієнтів

## Неперевершена підтримка як для пацієнтів, так і їх батьків!

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Генотропін. Затверджено наказом МОЗ України 16.04.15 №222. Реєстраційне посвідчення № UA/11798/01/01, UA/11798/01/02. 2. Kaspers S, et al. Implications of a Data-Driven Approach to Treatment with Growth Hormone in Children with Growth Hormone Deficiency and Turner Syndrome. Appl Health Econ Health Policy 2013; DOI 10.1007/s40258-013-0030-4. 3. Kerstin Albertsson-Wikland, A. Stefan Aronson, Jan Gustafsson, et al. Dose-Dependent Effect of Growth Hormone on Final Height in Children with Short Stature without Growth Hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(11):4342–4350.

**ГЕНОТРОПІН®** (соматропін) – порошок ліофілізований та розчинник для розчину для ін'єкцій у попередньо наповненій ручці, що містить 1 двокамерний картридж (передня камера з порошком та задня камера з розчинником) у картонній коробці.

#### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

**Показання до застосування. Діти.** Порушення росту через недостатню секрецію гормону росту, пов'язане із синдромом Тернера, хронічною нирковою недостатністю, порушення росту у дітей низького росту до досягнення ними 4 років і більше, синдром Прадера-Віллі. **Дорослі.** Замісна терапія при вираженому дефіциті гормону росту, у тому числі пов'язаного із множинним гормональним дефіцитом внаслідок відомої патології гіпоталамуса або гіпофіза, при дефіциті хоча б одного з гормонів гіпофіза, за винятком пролактину. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Не слід застосовувати для стимуляції росту дітям із закритими епіфізарними зонами росту. Генотропін® протипоказаний пацієнтам, які перебувають у гострому критичному стані внаслідок ускладнення операції на відкритому серці, на черевній порожнині, у результаті множинної травми, гострої дихальної недостатності або інших подібних станів, хворим на активну проліферативну або тяжку непроліферативну діабетичну ретинопатію, дітям із синдромом Прадера-Віллі, які страждають ожирінням тяжкого ступеня або мають тяжкі порушення з боку дихальних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Дозування та режим застосування слід підбирати індивідуально. Ін'єкцію слід виконувати підшкірно та змінювати місце введення для запобігання ліпоатрофії. *Затримка росту через недостатню секрецію гормону росту в дітей.* Зазвичай рекомендується доза 0,025-0,035 мг/кг маси тіла на добу або 0,7-1,0 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу. При синдромі Прадера-Віллі зазвичай слід призначати по 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1,0 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу). При синдромі Тернера - 0,045-0,050 мг/кг маси тіла на добу або 1,4 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу. *Порушення росту, що супроводжується хронічною нирковою недостатністю.* Рекомендована доза становить 0,045-0,050 мг/кг маси тіла на добу (1,4 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу). *Порушення росту у дітей маленького зросту, які народилися з малою масою тіла для свого гестаційного віку.* Зазвичай рекомендується доза 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу) до досягнення остаточного росту. Для пацієнтів, які продовжують терапію гормоном росту після виникнення дефіциту гормону росту в дитячому віці, рекомендована доза становить 0,2-0,5 мг на добу. **Побічні реакції.** Найбільш серйозні та/або найчастіші побічні реакції під час лікування соматропіном: внутрішньочерепні пухлини, зокрема менінгіоми, у підлітків/молоді, які в дитинстві проходили курс лікування опроміненням злоякісних пухлин голови одночасно з терапією соматропіном; раптовий летальний наслідок у дітей з синдромом Прадера-Віллі з такими факторами ризику як ожиріння тяжкого ступеня, обструкція верхніх дихальних шляхів або апное уві сні та неідентифіковані респіраторні інфекції в анамнезі; порушення толерантності до глюкози, в тому числі гілікемія натще, а також явний цукровий діабет; виражена діабетична ретинопатія; прогресування сколіозу у дітей; виявлення латентного центрального гіпотиреозу; реакції у місці ін'єкції/висипання, ліпоатрофія (а також рідкі генералізовані реакції гіперчутливості); панкреатит. **Особливості застосування.** Ставити діагноз, розпочинати терапію препаратом Генотропін® і проводити подальший контроль мають кваліфіковані лікарі, досвідчені в діагностиці та лікуванні пацієнтів відповідно до показань для застосування. Клінічні дослідження щодо застосування препарату Генотропін® у період вагітності та годування груддю відсутні. Генотропін® не впливає на швидкість реакції під час керування автотранспортом або на роботу з іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне застосування з глюкокортикоїдами може пригнічувати стимулюючий вплив препаратів соматропіну на швидкість росту. Соматропін може підвищувати кліренс сполук, які метаболізуються за допомогою ізоферментів цитохрому P450. **Фармакологічні властивості.** Соматропін – сильний метаболічний гормон, який відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів, вуглеводів і білків. У дітей з недостатністю ендогенного гормону росту соматропін прискорює лінійний ріст скелета та швидкість росту. Як у дорослих, так і в дітей соматропін підтримує нормальну будову тіла завдяки підвищенню засвоєння нітрогену, прискоренню росту скелетних м'язів і мобілізації жиру в організмі. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України** № UA/11798/01/01, UA/11798/01/02 від 16.04.2015, зміни від 24.06.2016 Наказ МОЗ України № 623.



За додатковою інформацією звертайтеся  
у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:  
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

WUKGTR0317009

# Влияние терапии гормоном роста на минеральную плотность костной ткани у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью: результаты метаанализа

**У людей с дефицитом гормона роста (ГР) наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по сравнению со здоровыми лицами. В то же время проведенные исследования показали неоднозначные результаты в отношении влияния заместительной гормональной терапии на МПКТ у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью. Целью данного метаанализа было установить, может ли лечение ГР повысить МПКТ у взрослых лиц с его дефицитом.**

Главная роль ГР заключается в стимуляции линейного роста костей в детском возрасте, однако этот гормон также выполняет важные метаболические функции на протяжении всей жизни. Так, он оказывает влияние на процентное содержание жира в организме, минерализацию костной ткани и скорость ее ремоделирования, метаболизм липидов и глюкозы. Исследования *in vitro* показывают, что ГР и его главный эффектор — инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) — являются митогенами для остеобластов.

Соответственно, соматотропная недостаточность проявляется не только отставанием в росте в детском возрасте, но и рядом других клинических и биохимических нарушений, главным образом со стороны сердечно-сосудистой системы и костной ткани, липидного и минерального обмена. В частности, у взрослых пациентов с дефицитом гормона роста наблюдается снижение МПКТ и повышение риска переломов в 2,7-3 раза по сравнению со здоровыми сверстниками.

Многие исследования показали, что большинство отклонений у пациентов с соматотропной недостаточностью могут быть скорректированы заместительной терапией ГР, но в отношении некоторых нарушений данные несколько противоречивы. Так, ряд клинических испытаний показал повышение МПКТ при лечении ГР, в то время как другие не обнаружили достоверного влияния или даже показали снижение МПКТ. Предполагается, что на связь между лечением ГР и МПКТ могут влиять другие факторы, такие как пол, длительность и режим лечения, регион проживания пациента. Чтобы выяснить, существует ли связь между терапией ГР и МПКТ и влияют ли на нее другие факторы, был проведен метаанализ имеющихся исследований по данной проблеме.

## Методы

Поиск релевантных исследований проводился в базах данных Medline, Embase и Cochrane Library до декабря 2012 года. В анализ включали клинические исследования, посвященные оценке влияния терапии ГР на МПКТ, независимо от размера выборки, но при условии соответствия таким критериям:

- МПКТ оценивалась как минимум в одной из трех локализаций (позвоночник, шейка бедренной кости, весь скелет);
- МПКТ измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии;
- были представлены среднее значение (SMD) МПКТ и стандартные отклонения (SD) или стандартные ошибки (SE);
- принимали участие взрослые пациенты (>16 лет), получавшие лечение ГР.

## Результаты

Критериям включения в метаанализ соответствовали 20 клинических испытаний с участием в общей сложности 936 пациентов. В 18 исследованиях оценивали МПКТ позвонков, в 16 — шейки бедренной кости, в 11 — всего скелета.

### Связь между лечением ГР и МПКТ позвонков

В связи со значительной гетерогенностью результатов исследований ( $I^2=82,9\%$ ) анализ был проведен с использованием модели случайных эффектов. Его результаты продемонстрировали достоверную связь между лечением ГР и увеличением МПКТ позвонков (SMD=0,540; 95% ДИ 0,272-0,808;  $p<0,001$ ).

Анализ чувствительности показал, что наиболее отличающиеся результаты получены в исследовании F. Rota и соавт. (2008). Его исключение из анализа существенно уменьшило гетерогенность ( $I^2=50,0\%$ ), но при этом по-прежнему очевидной оставалась значимая связь между терапией ГР и увеличением МПКТ позвонков (SMD=0,429; 95% ДИ 0,263-0,594;  $p<0,001$ , рис.).

Подгрупповой анализ, целью которого был дальнейший поиск источника гетерогенности, показал, что лечение ГР не приводило к достоверному увеличению МПКТ позвонков у американцев, в то время как во всех других подгруппах эффект был статистически значимым.

### Связь между лечением ГР и МПКТ шейки бедренной кости

Как и в предыдущем случае, в связи со значительной гетерогенностью результатов исследований ( $I^2=83,0\%$ ) метаанализ был проведен с использованием модели случайных эффектов. Его результаты свидетельствуют о значительной взаимосвязи между лечением ГР и увеличением МПКТ

шейки бедренной кости (SMD=0,476; 95% ДИ 0,190-0,761;  $p=0,001$ ).

Благодаря исключению из анализа вышеупомянутого исследования гетерогенность была уменьшена ( $I^2=67,8\%$ ), а связь между терапией ГР и повышением МПКТ шейки бедренной кости оставалась достоверной (SMD=0,377; 95% ДИ 0,158-0,595;  $p=0,001$ ).

Подгрупповой анализ не обнаружил значимой взаимосвязи между лечением ГР и МПКТ шейки бедренной кости у пациентов, получавших ГР в течение  $\leq 2$  лет и американцев.

### Связь между лечением ГР и МПКТ всего скелета

Метаанализ был проведен аналогичным образом — с использованием модели случайных эффектов. Он показал существенную связь между лечением ГР и увеличением МПКТ всего скелета (SMD=0,242; 95% ДИ 0,019-0,466;  $p=0,034$ ;  $I^2=69,6\%$ ).

Анализ чувствительности не обнаружил исследований, которые бы значительно отличались от других.

Анализ в подгруппах выявил отсутствие достоверной взаимосвязи между лечением ГР и МПКТ всего скелета у пациентов, получавших ГР в течение  $\leq 2$  лет или фиксированную дозу гормона, у лиц, у которых МПКТ измеряли денситометрами компаний Hologic Inc и GE-Lunar Inc, а также у европейцев, американцев и жителей Океании.

## Обсуждение

В целом авторы обнаружили достоверную связь между лечением ГР и увеличением МПКТ позвонков, шейки бедренной кости и всего скелета. Каков же механизм влияния ГР на этот параметр?

Сегодня известно, что ГР может оказывать воздействие на костную ткань как напрямую через специфические рецепторы, так и посредством стимулирования секреции ИФР-1, который индуцирует дифференцировку, пролиферацию и активность преостеобластов, зрелых остеобластов и остеокластов. Эти клетки обеспечивают процессы ремоделирования костной ткани, поэтому уровень ИФР-1 коррелирует с МПКТ. Почти во всех включенных в этот метаанализ исследованиях было отмечено повышение уровней ИФР-1 в сыворотке крови взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью на фоне терапии ГР. Кроме того, ГР оказывает анаболический эффект на скелетные мышцы, а согласно существующей сегодня физиологической концепции масса и прочность кости во многом определяются динамическими нагрузками на нее со стороны скелетных мышц.

Следует отметить, что метаанализ показал значительную гетерогенность между включенными в него исследованиями. Ее источниками согласно анализу в подгруппах были длительность и режим лечения ГР, применявшиеся для оценки МПКТ аппараты и географическое местоположение пациентов.

Во-первых, не было обнаружено значительной взаимосвязи между лечением ГР и МПКТ шейки бедренной кости и всего скелета у пациентов с длительностью лечения ГР  $\leq 2$  лет. Вероятно, это обусловлено фазностью процесса ремоделирования костной ткани, который стимулируется ГР и ИФР-1. Вначале доминирует резорбция кости и только позже — ее образование. Этим также можно объяснить снижение МПКТ, обнаруженное в некоторых исследованиях.

Во-вторых, не выявлено достоверного эффекта фиксированной дозы ГР

(рассчитанной на основании массы или площади поверхности тела) на МПКТ всего скелета. Такая схема дозирования использовалась в более ранних исследованиях. Затем ей на смену пришел режим титрования дозы до нормализации уровня ИФР-1, который требует достаточно продолжительного времени для достижения оптимальной дозы и, соответственно, большей длительности исследования. Среди исследований, включенных в этот метаанализ, более длительными как раз были те, в которых использовали режим титрования. Вероятно, благодаря большей продолжительности они и показали более очевидный эффект терапии ГР на МПКТ.

В-третьих, не было обнаружено значительной взаимосвязи между лечением ГР и МПКТ всего скелета у пациентов, чья МПКТ была измерена с помощью денситометров отдельных производителей. Среди возможных причин такого явления авторы называют использование разных аппаратов или же разного программного обеспечения на отдельных этапах одного и того же исследования.

Еще одним вмешивающимся фактором было географическое местоположение пациентов. Хотя ГР является основным регулятором уровня ИФР-1, на него могут влиять и другие факторы, такие, например, как питание и концентрация инсулина в крови. В разных странах или географических регионах питание и концентрация инсулина у пациентов с соматотропной недостаточностью могут отличаться.

Помимо длительности лечения, дозы ГР, производителя денситометра и географического положения пациента могут быть и другие факторы, приводящие к гетерогенности. Например, проведенные ранее исследования показали, что на связь между лечением ГР и МПКТ может влиять пол (по некоторым данным, у мужчин наблюдается более выраженный ответ на терапию по сравнению с женщинами). Механизмы, лежащие в основе этих гендерных различий, до конца не изучены, но, вероятно, определенную роль в этом играют половые гормоны. К сожалению, слишком мало исследований анализировали результаты лечения ГР отдельно для мужчин и женщин, что сделало невозможным проведение подгруппового анализа, стратифицированного по полу.

В этом метаанализе главным образом исследовали влияние заместительной терапии ГР на МПКТ у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью. Помимо благотворного воздействия на костную ткань лечение ГР также оказывает положительное влияние на другие аспекты физического и психического здоровья у взрослых людей с дефицитом гормона роста. У значительной части взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью отмечено серьезное ухудшение качества жизни, в то время как заместительная терапия ГР улучшает этот показатель (L.J. Woodhouse et al., 2006; A. Hazem et al., 2012; J.B. Deijen et al., 2005).

## Вывод

**В целом метаанализ показал, что лечение ГР оказывает благотворное влияние на МПКТ у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью, хотя в некоторых подгруппах больший эффект не был очевидным.**

По материалам P. Xue, Y. Wang, J. Yang, Y. Li. Effects of Growth Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Growth Hormone Deficient Adults: A Meta-Analysis. International Journal of Endocrinology 2013; 216107.

Реферативный перевод с англ.  
**Натальи Мищенко**

Опубликовано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине

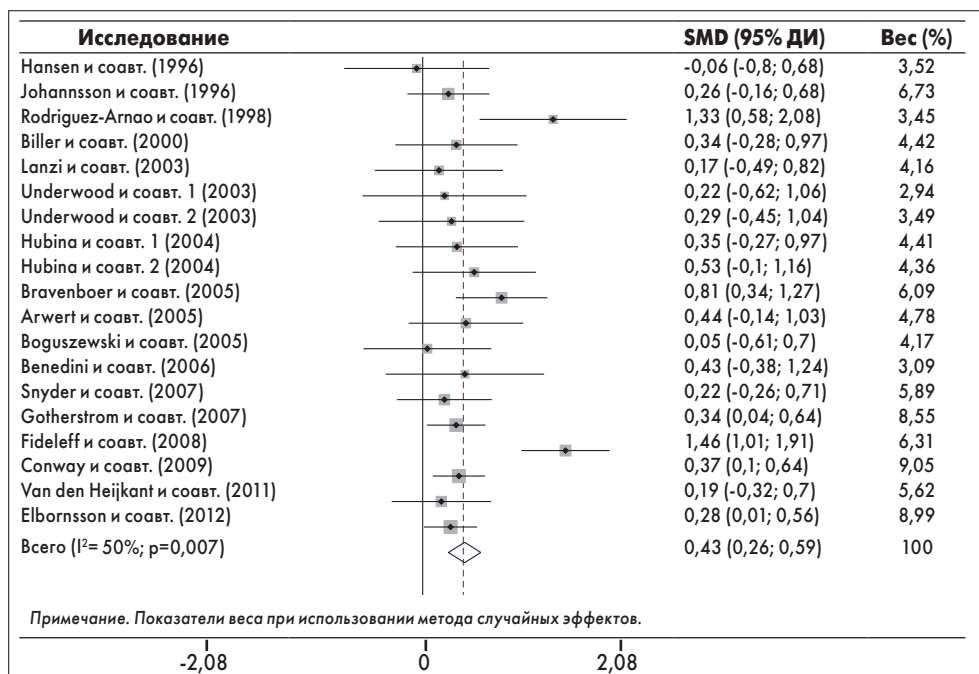


Рис. Влияние терапии ГР на МПКТ позвонков