

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ САНДОСТАТИНОМ® ЛАР В ВЫСОКИХ ДОЗАХ: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ЕВРОПЕЙСКИХ ЦЕНТРОВ

И.А. Иловайская

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Медикаментозная терапия аналогами соматостатина занимает важное место в лечении акромегалии и применяется как дополнительное лечение после нейрохирургического вмешательства или как первичная терапия. Пролонгированная форма октреотида швейцарского производства (Сандостатин® ЛАР) является наиболее изученным и широко применяемым аналогом соматостатина. Начальная доза Сандостатина® ЛАР обычно составляет 20 мг, однако, по данным многих исследований, было отмечено, что после первых 3 месяцев лечения не всегда достигается ремиссия акромегалии и для улучшения контроля над заболеванием необходимо увеличивать дозу препарата у большей части пациентов. Данный обзор посвящен применению Сандостатина® ЛАР в высоких (30 мг в месяц и более) дозах в лечении пациентов с активной акромегалией. Применение Сандостатина® ЛАР в высоких (30 мг в месяц и более) дозах повышает эффективность достижения биохимического контроля над активной акромегалией, не ухудшая при этом профиль безопасности данного препарата.

**Ключевые слова:** акромегалия, медикаментозное лечение, Сандостатин® ЛАР, эффективность, безопасность, высокие дозы

Therapy of somatostatin analogues plays an important role in the treatment of acromegaly and is used as an additional treatment after neurosurgical intervention or as a primary therapy. Prolonged form of octreotide (Swiss, Sandostatin® LAR) is the most studied and widely used as somatostatin analog. The initial dose of Sandostatin® LAR is typically 20 mg, however, according to many studies, it was noted that after the first 3 months of treatment does not always achieved remission of acromegaly and to better control the disease should increase the dose of the drug in most patients. This review focuses on the use of Sandostatin® LAR at high (30 mg per month or more) doses in patients with active acromegaly. The use of Sandostatin® LAR at high (30 mg per month or more) doses, increases the efficiency of achieving biochemical control of active acromegaly, without compromising the safety profile of this drug.

**Key words:** acromegaly, drug treatment, Sandostatin® LAR, efficiency, safety, high-dose

**А**кромегалия является хроническим заболеванием, характеризующимся избыточной продукцией гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1), что приводит к развитию разнообразных сердечно-сосудистых, респираторных, эндокринных и метаболических нарушений, а также к сокращению продолжительности жизни. Причиной этого нейроэндокринного заболевания в подавляющем большинстве случаев является опухоль гипофиза. По результатам недавнего мета-анализа клинических исследований, у пациентов с акромегалией для снижения смертности до общепопуляционного уровня рекомендовано достижение следующих целевых критериев: уровень гормона роста по данным радиоиммунологического анализа в любое случайно взятое время должен составлять < 2,5 нг/мл (< 1 нг/мл для более чувствительных иммунологических анализов); уровень ИРФ-1 в сыворотке крови должен соответствовать норме для данного возраста и пола [1]. Если

целевые критерии достигнуты, можно говорить о ремиссии заболевания или о достижении биохимического контроля активности акромегалии.

Нейрохирургическое лечение является одним из основных методов лечения опухолей гипофиза, в т. ч. и соматотропином. Однако опыт многолетнего оперативного лечения пациентов с акромегалией показывает, что результаты оперативного лечения зависят от многих факторов: размеров опухоли, активности гиперсекреции гормонов, возраста пациента и т. д. [2, 3]. При эндоселлярных микроаденомах после хирургического вмешательства ремиссия акромегалии с нормализацией ИРФ-1 отмечается у 75–95 % пациентов. К сожалению, доля пациентов с микроаденомами среди пациентов с акромегалией составляет не более 25 %. У большинства больных акромегалией выявляются макроаденомы гипофиза. При неинвазивных макроаденомах ремиссия заболевания достигается лишь у 40–68 % пациентов, при инвазивных опухолях с инвазией

в окружающие структуры головного мозга частота успешного оперативного лечения составляет менее 20 %. Таким образом, медикаментозное лечение аналогами соматостатина является еще одной важной линией лечения пациентов с акромегалией.

Пролонгированная форма октреотида швейцарского производства (Сандостатин® ЛАР) является наиболее изученным и широко применяемым аналогом соматостатина. Сандостатин® ЛАР с большим успехом используется при лечении акромегалии в первой линии терапии, а также после хирургического вмешательства. Начальная доза Сандостатина® ЛАР обычно составляет 20 мг, однако, по данным многих исследований, было отмечено, что после первых 3 месяцев лечения не всегда достигается ремиссия акромегалии и для улучшения контроля заболевания необходимо увеличивать дозу препарата у значительной части (55–67 %) пациентов.

Согласно различным руководствам, каждые 3 месяца проводят оценку био-

химических показателей и в отсутствие ремиссии акромегалии повышают дозу аналога соматостатина пролонгированного действия [4]. Однако, судя по данным различных исследований, титрацию дозы проводят не во всех случаях. По результатам мета-анализа клинических исследований, проведенного P.U. Freda и соавт., титрацию дозы Сандостатина® ЛАР с 20 до 30 мг проводили у 29 % пациентов, а до 40 мг – у 4,8 % [5]. По данным этого мета-анализа, 65 % пациентов достигли биохимического контроля на фоне лечения Сандостатином® ЛАР. Возможно, что часть пациентов из 35 %, не достигших биохимического контроля, просто не получали Сандостатин® ЛАР в адекватной дозировке. Для снижения риска развития различных осложнений акромегалии и предупреждения ранней смертности необходим долговременный контроль уровней гормона роста и ИРФ-1 [4, 6, 7].

Данный обзор посвящен применению Сандостатина® ЛАР в высоких (30 мг в месяц и более) дозах для лечения пациентов с активной акромегалией. Повышение дозы препарата оправданно в тех случаях, когда это приводит к повышению эффективности проводимого лечения, но не к увеличению частоты побочных эффектов. Поэтому обсуждение возможности применения высоких доз Сандостатина® ЛАР включает эти два основных вопроса.

### Эффективность высоких доз Сандостатина ЛАР

В литературе представлено несколько исследований, в которых проводили титрацию дозы Сандостатина® ЛАР до 40 мг в месяц и выше [8, 9, 10–17]. Согласно результатам, своевременное увеличение дозы Сандостатина® ЛАР до 30 мг в месяц и выше приводило к увеличению частоты случаев снижения уровня гормона роста  $\leq 2,5$  нг/мл с 44 до 86 % и нормализации уровня ИРФ-1 с 56 до 84 % случаев. Частота полного биохимического контроля (уровень гормона роста  $\leq 2,5$  нг/мл и нормализация ИРФ-1) в ряде исследований также возрастала до 80 % [8, 9, 16–18]. В некоторых исследованиях [8, 19, 20] при применении Сандостатина® ЛАР в дозе до 40 мг также отмечено обратное

развитие акромегалической кардиомиопатии, включая уменьшение гипертрофии левого желудочка, особенно выраженной у пациентов молодого возраста.

В длительном исследовании, проведенном A. Colao и соавт. [8], 36 пациентов (15 с впервые выявленным заболеванием) получали Сандостатин® ЛАР в дозах до 40 мг в течение периода до 2 лет. Все пациенты начинали лечение с дозы 20 мг в течение 3 месяцев, далее у пациентов с уровнем гормона роста выше 5 нг/мл дозу повышали до 30 мг ( $n = 15$ ), терапию продолжали еще 12 месяцев, затем у 7 пациентов доза Сандостатина® ЛАР была повышена до 40 мг, а у 2 пожилых пациентов снижена до 10 мг. Лечение в таких дозах продолжали до 2 лет. У 12 из 15 пациентов с впервые поставленным диагнозом было зафиксировано уменьшение объема опухоли, причем степень уменьшения объема опухоли у них варьировалась от 34 до 63 % на фоне терапии в дозе 30 мг (у 4 из 6 больных), а у 2 пациентов, получавших Сандостатин® ЛАР в дозе 40 мг, составила 55 %. Большинство пациентов, у которых было отмечено уменьшение объема опухоли, имели инвазивные макроаденомы, что снижало вероятность излечения после хирургического вмешательства. Кроме значительного уменьшения объема опухоли у 73,3 % пациентов с впервые поставленным диагнозом был достигнут контроль уровня гормона роста, а у 53,3 % – нормализация уровня ИРФ-1. В целом, согласно этим результатам, применение Сандостатина® ЛАР в адекватно подобранной дозе может быть успешным вариантом терапии первой линии.

Позже те же авторы [9] провели исследование повышения дозы у 56 пациентов с впервые выявленной акромегалией. Все больные получали лечение Сандостатином® ЛАР в дозе 20 мг в течение 3 месяцев. Если к этому времени уровни гормона роста и/или ИРФ-1 не достигали целевых значений, дозу препарата повышали до 30 мг. После 9 месяцев терапии у пациентов с отсутствием биохимического контроля на фоне применения Сандостатина® ЛАР в дозе 30 мг повышали дозу до 40 мг на следующие 12 месяцев. Через 24 месяца

целевые показатели гормона роста и ИРФ-1 были достигнуты у 24 (42,9 %) из 56 пациентов, начавших лечение Сандостатином® ЛАР в дозе 20 мг и продолжавших лечение в той же дозе. При дальнейшем повышении дозы до 30 и 40 мг контроль был достигнут еще у 15 (26,8 %) из 56 и 6 (10,7 %) из 56 пациентов соответственно. К окончанию исследования биохимический контроль был достигнут у 45 (80,3 %) пациентов. В целом у 86 % пациентов был достигнут уровень гормона роста  $\leq 2,5$  нг/мл, а у 84 % – нормальный уровень ИРФ-1. Как видно из результатов данного исследования, у пациентов с недостаточным биохимическим контролем при терапии Сандостатином® ЛАР в дозе 20 мг после повышения дозы до 30 мг наблюдалось дальнейшее снижение уровней гормона роста и ИРФ-1. При этом у больных с недостаточным биохимическим контролем на фоне терапии Сандостатином® ЛАР в дозе 30 мг после повышения дозы до 40 мг в месяц также происходило снижение показателей активности заболевания. Кроме того, у большинства пациентов отмечалось уменьшение объема опухоли. Исходные уровни гормона роста и ИРФ-1 были сравнимыми во всех трех терапевтических группах, однако исходные объемы опухоли были значительно меньше у пациентов, достигших биохимического контроля при применении Сандостатина® ЛАР в дозе 20 мг по сравнению с пациентами, которым потребовалось повысить дозу до 30 или 40 мг. Пациенты, которым требовалось повышение дозы, были моложе, у них была меньшая длительность заболевания и больший объем опухоли.

В европейском многоцентровом исследовании с участием 151 пациента с акромегалией I. Lancranjan и соавт. продемонстрировали более выраженное снижение уровня гормона роста при повышении дозы Сандостатина® ЛАР с 20 до 30 мг в месяц [11]. Все пациенты получали препарат в виде подкожных инъекций в постоянной дозировке в течение 4 недель и более до скрининга, из них 102 ранее перенесли хирургическое вмешательство и/или лучевую терапию. У 22 (14,6 %) пациентов с уровнем гормона роста более 5,0 нг/мл после

2 инъекций Сандостатина® ЛАР 20 мг доза препарата была увеличена до 30 мг. В этой группе пациентов средний уровень гормона роста снизился с  $5,4 \pm 3,1$  нг/мл в начале терапии до  $4,6 \pm 2,3$  нг/мл через 4 недели после шестой инъекции Сандостатина® ЛАР в дозе 30 мг и составил  $4,0 \pm 2,8$  нг/мл к 48-й неделе лечения. Средние исходные уровни гормона роста у пациентов, потребовавших повышения дозы Сандостатина® ЛАР до 30 мг, были выше, чем у больных, продолжавших лечение Сандостатином® ЛАР в дозе 20 мг, или у которых была проведена титрация дозы до 10 мг – 5,4; 2,5 и 0,8 нг/мл соответственно.

R. Cozzi и соавт. провели исследование титрации дозы Сандостатина® ЛАР с целью нормализации уровня ИРФ-1 [12]. 110 пациентов (из них 59 с хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией в анамнезе) получали терапию Сандостатином® ЛАР в дозе 20 мг ежемесячно в течение 3 месяцев, после чего, если уровень ИРФ-1 по-прежнему был выше нормы, дозу препарата повышали до 30 мг в месяц. Если уровень ИРФ-1 составлял менее 50 % от верхней границы нормы, дозу Сандостатина® ЛАР снижали до 10 мг. Медиана длительности лечения составила 30 месяцев (диапазон: 18–54 месяца). У 40 пациентов с увеличением дозы Сандостатина® ЛАР с 20 до 30 мг в месяц после 3 месяцев терапии наблюдалось значительное снижение среднего уровня ИРФ-1 с  $482 \pm 26$  до  $435 \pm 29$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). У этих пациентов также наблюдалось снижение среднего уровня гормона роста с 5,3 до 4,9 нг/мл, но эти различия были статистически незначимыми. У пациентов, получавших Сандостатин® ЛАР после хирургического вмешательства (терапия второй линии) или в качестве первичной терапии, достигнуты сравнимые уровни гормона роста и ИРФ-1. В группе пациентов, которым повысили дозу до 30 мг, средние исходные уровни гормона роста были выше, чем в группе больных, продолживших лечение в дозе 20 мг, или у пациентов с дозой, сниженной до 10 мг.

При обследовании 33 пациентов с отсутствием ремиссии акромегалии после предшествующего хирургического вмешательства и/или лучевой терапии D.O. Yetkin и соавт. установили, что к

40 месяцам лечения с титрацией дозы Сандостатина® ЛАР с 20 мг до 30 и 40 мг, нормализация уровней гормона роста и ИРФ-1 может быть достигнута у 60 и 29 % больных соответственно [16]. При повышении дозы Сандостатина® ЛАР было достигнуто значительное снижение уровней гормона роста в течение 40-месячного периода наблюдения по сравнению со значениями до лечения; уровни ИРФ-1 также были значительно ниже уже через 6 месяцев ( $p = 0,01$ ). Отмечено, что повышение дозы Сандостатина® ЛАР до 40 мг требовалось чаще пациентам с инвазивной соматотропиномы в кавернозный синус по сравнению с пациентами с неинвазивными опухолями (37,5 и 10 % соответственно) [16]. При этом к концу исследования отмечено снижение объема опухоли (медиана [межквартильный диапазон] с 1,18 [0,08–3,50] см<sup>3</sup> исходного до 0,21 [0–2,1] см<sup>3</sup> к концу исследования,  $p = 0,08$ ).

В 48-недельном рандомизированном исследовании по сравнению исходов хирургического и медикаментозного лечения, проведенном A. Colao и соавт. [17], у большинства пациентов, получавших аналоги соматостатина в качестве первой линии лечения, доза Сандостатина® ЛАР была повышена с 20 до 30 мг. Ремиссия заболевания (т. е. уровень гормона роста  $\leq 2,5$  нг/мл и нормализация уровня ИРФ-1) через 24 и 48 недель лечения Сандостатином® ЛАР была достигнута у 25,0 и 27,5 % больных соответственно. Среди пациентов, рандомизированных для хирургического вмешательства ( $n = 41$ ), частота ремиссии заболевания через 24 и 48 недель после операции была выше, составив 49 и 39 %, но различие было статистически значимым только для сравнения на 24-й неделе ( $p = 0,047$ ). Хотя общая частота эффективного лечения для Сандостатина® ЛАР в этом исследовании оказалась довольно низкой; 48 недель – это относительно небольшой период лечения, и, согласно имеющимся наблюдениям, при длительной терапии отмечается повышение ответа на Сандостатин® ЛАР [21]. После хирургического лечения 49 % пациентов потребовалось дальнейшее применение аналогов соматостатина. Кроме того, авторы отметили,

что биохимический контроль, быстро достигнутый после хирургического вмешательства, не всегда оказывался стойким: у трех пациентов с биохимическим контролем через 24 недели после операции через 48 недель после хирургического вмешательства зафиксировано повышение показателей гормона роста и ИРФ-1. Как и ожидалось, в ходе исследования у 95 % пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, наблюдалось значительное (более 20 % от исходного) уменьшение объема опухоли. Несмотря на то что к концу исследования полный биохимический контроль был достигнут только у 28 % пациентов, получавших лекарственную терапию, сравнимое уменьшение объема опухоли было достигнуто у 73 % пациентов из группы Сандостатина® ЛАР, причем наблюдалось прогрессирующее снижение объема опухоли в среднем на 21 % после 24 недель лечения и на 35 % после 48 недель.

A. Giustina и соавт. выдвинули гипотезу, что повышение частоты или дозы инъекций Сандостатина® ЛАР может позволить достичь лучших результатов. В проспективное многоцентровое исследование [22] были включены 26 пациентов, у которых на фоне предшествующей терапии аналогами соматостатина уровень гормона роста снизился на 50 % и более (тем самым была подтверждена чувствительность к терапии), но не был достигнут оптимальный биохимический контроль. Этим больных рандомизировали для получения Сандостатина® ЛАР в дозе 60 мг в месяц (высокая доза) или Сандостатина® ЛАР по 30 мг каждые 3 недели (высокая частота инъекций); длительность лечения составила 24 недели. Исследователи обнаружили, что в группе высокой дозы Сандостатина® ЛАР снижение уровней ИРФ-1 и гормона роста было более выраженным, чем при терапии с высокой частотой инъекций. Снижение уровня ИРФ-1 было достигнуто у 10 (91 %) из 11 больных, получавших Сандостатин® ЛАР по 60 мг в месяц, и у 8 (53 %) из 15 пациентов, получавших инъекции Сандостатина® ЛАР в дозе 30 мг каждые 3 недели ( $p < 0,05$ ). После 24 недель лечения у 4 (36 %) пациентов, получавших Сандостатин® ЛАР в высокой дозе, была отмечена нормализация

уровня ИРФ-1, и ни у одного больного из группы с частыми инъекциями ( $p = 0,02$ ). В группе высокой дозы было зафиксировано значительное снижение медианы уровня гормона роста после 12 недель лечения ( $p < 0,05$ ) и медианы уровня ИРФ-1 после 24 недель лечения. В группе с высокой частотой инъекций этих изменений зафиксировано не было. У 3 пациентов, получавших высокую дозу препарата, к окончанию участия в исследовании были достигнуты уровни гормона роста менее 2 нг/мл; такого эффекта не было отмечено ни у одного из пациентов с высокой частотой инъекций ( $p = 0,06$ ). Даже в этом относительно коротком исследовании у нескольких пациентов, несмотря на отсутствие ремиссии на фоне предшествующей терапии в дозе 30 мг в месяц, после увеличения дозы до 60 мг была достигнута и нормализация ИРФ-1, и снижение уровня гормона роста до уровня  $< 2$  нг/мл.

### Безопасность

Согласно полученным данным, Сандостатин® ЛАР в дозах до 40 мг в месяц [8–10, 16] и даже в более высокой дозе – 60 мг в месяц, при длительности терапии более 24 недель [22] переносился хорошо. Наиболее распространенные нежелательные явления при терапии Сандостатином® ЛАР, равно как и другими аналогами соматостатина (регистрируемые приблизительно у 30 % пациентов), включали желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, вздутие живота, спазмы кишечника и диарея. Большинство явлений было легким или умеренным и носило транзиторный характер [23]. Локальные реакции, возникавшие в области инъекции, также были легкими и быстро переходящими. В ряде исследований были отмечены изменения в желчном пузыре, такие как желчный сладж и желчные камни. Эти явления в большинстве случаев протекали бессимптомно и поддавались консервативной терапии [21, 23].

В исследовании с повышением дозы препаратов у 56 пациентов с *de novo* акромегалией, проведенном А. Colao и соавт. [11], терапия Сандостатином® ЛАР в целом переносилась хорошо даже при применении дозы 40 мг. Как и в

других исследованиях, наиболее распространенными и нежелательными были явления со стороны желудочно-кишечного тракта (64,3 % – дискомфорт в области живота; 14,3 % – стеаторрея и 44,6 % – вздутие живота), при этом у 7 (29,9 %) женщин зафиксировано выпадение волос. В 46 (82,2 %) случаях побочные эффекты прошли самостоятельно. В оставшихся 10 (17,8 %) случаях потребовалась терапия препаратами панкреатических ферментов в течение 3–6 месяцев. Бессимптомный холелитиаз был выявлен у 15 пациентов на момент постановки диагноза и еще у 15 больных – к окончанию лечения Сандостатином® ЛАР.

В проведенном D.O. Yetkin и соавт. [16] 40-месячном исследовании у пациентов с персистирующей акромегалией, несмотря на предшествующее хирургическое вмешательство или лучевую терапию, частота побочных эффектов на фоне терапии Сандостатином® ЛАР была “ограниченной” с прекрасной приверженностью долговременной терапии у пациентов, получавших Сандостатин® ЛАР в дозе 40 мг в месяц. Исследователи сообщили о выявлении камней в желчном пузыре у 12 пациентов, у 6 из которых была выполнена холецистэктомия.

В исследовании А. Giustina и соавт. [22] с применением Сандостатина® ЛАР в высокой дозе или с высокой частотой инъекций увеличения частоты нежелательных явлений, связанного с повышением дозы, не зафиксировано. В целом у 14 (50 %) из 28 пациентов, подлежавших оценке безопасности, были зафиксированы побочные эффекты. Из них у 5 (17,9 %) были легкие или умеренные по тяжести явления со стороны желудочно-кишечного тракта (пять случаев диареи, два – вздутия живота и два – болей в животе). У одного больного был обнаружен бессимптомный холелитиаз, причиной которого посчитали исследуемый препарат. В группе высоких доз препарата отмечено снижение медианы содержания гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>, с 6,12 % до лечения до 5,78 % после 24 недель лечения), в группе с высокой частотой инъекций этих изменений не зафиксировано. На фоне терапии Сандостатином® ЛАР при-

близительно у 15 % пациентов также регистрировалось нарушение толерантности к глюкозе с развитием умеренной гипергликемии [24].

В 4-летнем исследовании применения Сандостатина® ЛАР в дозе до 30 мг клинически значимого повышения глюкозы плазмы натощак отмечено не было [12]. Из 23 включенных в исследование пациентов с сопутствующим сахарным диабетом рецидив гипергликемии наблюдался у 2 больных, улучшение – у 2 пациентов и ухудшение – у 1 пациента. Повышение уровня HbA<sub>1c</sub> выше верхней границы нормы отмечено у 20 (18 %) пациентов без диабета, у одного из которых HbA<sub>1c</sub> составил более 6,5 % [12]. Тем не менее в 9-летнем исследовании по применению Сандостатина® ЛАР в дозах до 30 мг в месяц не было выявлено изменений уровней глюкозы плазмы натощак, HbA<sub>1c</sub> или холестерина, но зарегистрировано значительное снижение уровня триглицеридов [13].

В сравнительном исследовании эффективности хирургического вмешательства или терапии аналогами соматостатина у 100 пациентов с акромегалией наблюдалось схожее снижение толерантности к глюкозе в группе как оперированных больных, так и медикаментозного лечения не менее 60 месяцев [25].

Таким образом, терапия Сандостатином® ЛАР в высоких дозах (30 мг в месяц и выше) характеризуется хорошей переносимостью. При повышении дозы более 30 мг в месяц сохраняется профиль безопасности, схожий с таковым при терапии Сандостатином® ЛАР в стандартных дозах.

### Заключение

Оптимизация дозы Сандостатина® ЛАР с целью достижения биохимического контроля является определяющей в лечении пациентов. В обновленном руководстве по диагностике и лечению акромегалии (2009) S. Melmed и соавт. подчеркнули необходимость индивидуального подбора дозы медикаментозной терапии для улучшения результатов лечения [26]. При тщательном мониторинге уровней гормона роста и ИРФ-1, адекватном повышении доз Сандостатина® ЛАР до 30 и

40 мг возможно достичь биохимического контроля акромегалии у значительной (до 80 %) части пациентов [21], в то время как в среднем доля пациентов, достигающих биохимического контроля на фоне медикаментозной терапии аналогами соматостатина, не превышает 60 %.

Кроме того, у 70 % от общего числа пациентов и почти у 100 % больных, получавших Сандостатин® ЛАР в качестве терапии первой линии, зафиксировано уменьшение объема опухоли

более чем на 20 % от исходного. В ряде исследований [8, 10, 11, 14, 15, 17] после увеличения дозы Сандостатина® ЛАР до 30 мг и выше в месяц отмечено заметное клиническое улучшение. В одном исследовании, в котором проводили изучение качества жизни пациентов по данным специального опросника для акромегалии, было отмечено улучшение качества жизни больных акромегалией на фоне применения высоких доз препарата [17].

Терапия Сандостатином® ЛАР в целом характеризовалась хорошим про-

филем безопасности и переносимости. Стоит отметить, что в исследованиях с применением Сандостатина® ЛАР в дозах 30, 40 и даже 60 мг, в т. ч. в течение длительного времени, не возникало сомнений в отношении безопасности.

Таким образом, применение Сандостатина® ЛАР в высоких (30 мг и более в месяц) дозах повышает эффективность достижения биохимического контроля активной акромегалии, не ухудшая при этом профиль безопасности данного препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;159:89–95.
- Ludecke DK, Abe T. Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations. *Neuroendocrinology* 2006;83:230–39.
- Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol* 2005;152:379–87.
- Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737–40.
- Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4465–73.
- Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 9:33–39.
- Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006;82:24–30.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2779–86.
- Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Beneficial effect of dose escalation of octreotide LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007;157:579–87.
- Lancranjan I, Bruns C, Grass P, et al. Sandostatin® LAR®: a promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients. *Metabolism* 1996;45:67–71.
- Lancranjan I, Atkinson AB. Results of a European multicentre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. *Sandostatin LAR Group. Pituitary* 1999;1:105–14.
- Cozzi R, Attanasio R, Montini M, et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3090–98.
- Cozzi R, Montini M, Attanasio R, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to 9 years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1397–403.
- Colao A, Pivonello R, Rosato F, et al. First-line octreotide-LAR therapy induces tumor shrinkage and controls hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:342–51.
- Mercado M, Borges F, Bouterfa H, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:859–68.
- Yetkin DO, Boysan SN, Tiryakioglu O, et al. Forty-month follow up of persistent and difficultly controlled acromegalic patients treated with depot long acting somatostatin analog octreotide. *Endocr J* 2007;54:459–64.
- Colao A, Cappabianca P, Caron P, et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:757–68.
- Gilbert J, Ketchen M, Kane P, et al. The treatment of de novo acromegalic patients with octreotide-LAR: efficacy, tolerability and cardiovascular effects. *Pituitary* 2003;6:11–18.
- Colao A, Pivonello R, Galderisi M, et al. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2639–46.
- Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, et al. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:169–76.
- Cook D. Octreotide long-acting repeatable in acromegaly: achieving optimal control. *Endocrinologist* 2009;19:142–147.
- Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2009;161:331–38.
- Feelders RA, Hoffland LJ, van Aken MO, et al. Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. *Drugs* 2009;69:2207–26.
- McKeage K, Cheer S, Wagstaff AJ. Octreotide long-acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. *Drugs* 2003; 63:2473–99.
- Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, et al. Impact of somatostatin analogs vs. surgery on glucose metabolism in acromegaly: Results of a 5 years observational, open, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:528–37.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509–17.

### Информация об авторе:

**Иловайская Ирэна Адольфовна** – старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского.

E-mail: irena.ilov@yandex.ru