

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АКРОМЕГАЛИИ АНАЛОГАМИ СОМАТОСТАТИНА И ИХ ПЕРСПЕКТИВЫ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Халимова Замира Юсуповна, Холикова Адлия Омануллаевна, Маджидова Зарина Гаффоровна
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад.
Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

АКРОМЕГАЛИЯНИ ДАВОЛАШДА СОМАТОСТАТИН АНАЛОГЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТЕРАПИЯ ИМКОНИЯТЛАРИНИ ВА КАСАЛЛИК КЕЧИШИГА ТАЪСИРИ

Халимова Замира Юсуповна, Холикова Адлия Омануллаевна, Маджидова Зарина Гаффоровна
Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт
маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

CURRENT POSSIBILITIES OF DRUG THERAPY OF ACROMEGALY WITH SOMATOSTATIN ANALOGS AND THEIR PERSPECTIVES ON THE COURSE OF THE DISEASE

Khalimova Zamira Yusupovna, Kholikova Adlia Omanullaevna, Majidova Zarina Gafforovna
Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician
Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: zarina1998m@mail.ru

Резюме. Акромегалия — бу кам учрайдиган сурункали касаллик бўлиб, кўпинча гипофиз аденомаси натижасида соматотроп гормон (СТГ)нинг гиперсекрецияси билан тавсифланади. Терапиянинг асосий мақсади СТГ ва инсулин ўхшаш ўсиш омиллари-1 (ИФР-1) даражаларини нормаллаштириши, ўсма ҳажмини камайтириши ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашдир. Соматостатин аналоглари (СА) акромегалиянинг асосий дори воситали даволаш усули ҳисобланади. Энг кенг қўлланиладиган препаратлар қаторига октреотид ва ланреотид киради, улар гипофиздаги соматотроф ҳужайраларнинг 2- ва 5-типдаги соматостатин рецепторлари билан боғланиб, СТГ ишлаб чиқарилишини бостиради. Бундан ташқари, иккинчи авлод соматостатин аналогларидан бири бўлган пасиреотид юқори даражада соматостатин рецепторларига яқинликка эга. СА ларнинг биокимёвий назоратга эришишидаги самарадорлиги ўзгарувчан: СТГ даражасини 2,5 мкг/л дан pastга тушириши 33–75% беморларда кузатилади, ИФР-1 нинг нормаллашуви эса 38–85% беморларда қайд этилади. Шунингдек, гипофиз аденомаси ҳажмининг 20–25% дан ортиқ камайиши 63–66% беморларда кузатилади. Бироқ, беморларнинг тахминан учдан бири СА терапиясига резистентлик намойён қилади. Бундай ҳолларда муқобил ёндашувлар кўриб чиқилади: СА дозасини ошириши, допамин рецепторлари агонистлари (масалан, каберголин) билан комбинацияланган терапия ёки СТГ рецепторлари антагонисти бўлган пегвисомантти буюриши, бу эса ИФР-1 даражасини 63–97% беморларда нормаллаштиришини таъминлайди. Акромегалиянинг дори воситали терапиясининг истиқболлари ўсманинг молекуляр-генетик хусусиятлари, жумладан, соматостатин рецепторларининг субтип экспрессиясига асосланган ёндашувларни индивидуаллаштириши билан боғлиқ. Бу рецептор фенотипини ҳисобга олган ҳолда препаратларни танлаш ва комбинациясини оптималлаштириши орқали энг яхши клиник натижаларга эришишига имкон беради. Мақсад: Акромегалияни даволашда соматостатин аналогларининг замонавий терапия имкониятларини ва касаллик кечишига таъсирини таҳлил қилиши. Материаллар ва усуллар: Акромегалия билан оғриган беморларда соматостатин аналогларининг (октреотид, ланреотид, пасиреотид) самарадорлиги ва хавфсизлигига бағишланган асосий тадқиқотлар кўриб чиқилди. Гормон даражалари (GH, IGF-1), гипофиз ўсмаси ҳажми ва асоратлар хавфига таъсирини баҳолаган клиник тадқиқотлар ва мета-таҳлиллар таҳлил қилинди. Натижалар: Соматостатин аналоглари акромегалияни фармакологик бошқаришида асосий усул бўлиб қолмоқда. Октреотид ва ланреотид 50–70% беморларда самарали бўлиб, GH ва IGF-1 даражасини пасайтиради. Пасиреотид соматостатин рецепторларига кенг таъсир қилади ва резистент ҳолларда самарали бўлади, лекин гипергликемия хавфини оширади. Хулоса: Соматостатин аналоглари акромегалияда гормонал фаоллик ва ўсма ўсишини самарали назорат қилиши имконини беради. Терапияни шахсийлаштириши ва ноҳужа таъсирларни минималлаштириши учун кўшимча тадқиқотлар талаб этилади.

Калит сўзлар: акромегалия, соматостатин аналоглари, Октреотид, ланреотид, пасиреотид, ўсиш гормони, инсулинга ўхшаш ўсиш омиллари-1 (IGF-1), дори терапияси, соматостатин рецепторлари (SSTR), гипофиз аденомаси, пегвисомант, допамин агонистлари.

Abstract. Acromegaly is a rare chronic disease caused by hypersecretion of somatotrophic hormone (STH), in most cases due to pituitary adenoma. The main goal of therapy is to normalize the levels of STH and insulin-like growth factor-1 (IGF-1), reduce the size of the tumor and improve the quality of life of patients. Somatostatin (AS) analogs represent the mainstay of drug treatment for acromegaly. The most widely used drugs include octreotide and lanreotide, which selectively bind to somatostatin receptors of types 2 and 5 on somatotrophic cells of pituitary gland, suppressing STH production, as well as pasireotide, a 2nd generation somatostatin analog, which has a higher affinity for somatostatin receptors. The effectiveness of AC in achieving biochemical control varies: reduction of STH level less than 2.5 µg/l is observed in 33-75% of patients, and normalization of IGF-1 - in 38-85% of patients. In addition, a reduction in pituitary adenoma volume by more than 20-25% is noted in 63-66% of patients. However, about one-third of patients demonstrate resistance to AS therapy. In such cases, alternative approaches are considered: increasing the AC dose, using combination therapy with dopamine receptor agonists (e.g., cabergoline) or administration of pegvisomant, an antagonist of STH receptors, which provides normalization of IGF-1 levels in 63-97% of patients. Prospects for drug therapy of acromegaly are associated with individualization of approaches based on molecular genetic characteristics of the tumor, including expression of somatostatin receptor subtypes. This will make it possible to optimize the choice and combination of drugs taking into account the receptor phenotype to achieve the best clinical outcomes. Objective: To analyze the current capabilities of pharmacological therapy for acromegaly with somatostatin analogs and their impact on disease progression. Materials and Methods: Key studies on the efficacy and safety of somatostatin analogs (octreotide, lanreotide, pasireotide) in patients with acromegaly were reviewed. Data from clinical trials and meta-analyses evaluating their effects on GH, IGF-1 levels, pituitary tumor volume, and complications were analyzed. Results: Somatostatin analogs remain the primary pharmacological approach for controlling acromegaly. Octreotide and lanreotide are effective in 50–70% of patients, reducing GH and IGF-1 levels. Pasireotide, with a broader affinity for somatostatin receptors, provides disease control in resistant cases but is associated with a higher risk of hyperglycemia. Conclusion: Somatostatin analogs effectively regulate hormonal activity and tumor growth in acromegaly patients. Further research is required to personalize therapy and minimize adverse effects.

Keywords: Acromegaly, somatostatin analogs, octreotide, lanreotide, pasireotide, growth hormone, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), drug therapy, somatostatin receptors (SSTR), pituitary tumor, pegvisomant, dopamine agonists.

Введение. Акромегалия – редкое хроническое заболевание, обусловленное избыточной секрецией гормона роста (ГН), чаще всего вследствие соматотропной аденомы гипофиза. По данным эпидемиологических исследований, распространенность акромегалии составляет 40–130 случаев на 1 миллион человек, а ежегодная заболеваемость – 3–4 случая на 1 миллион человек [1,2].

Основные осложнения акромегалии:

- Сердечно-сосудистые заболевания – артериальная гипертензия, кардиомиопатия, аритмии, сердечная недостаточность.
- Метаболические нарушения – инсулинорезистентность, гипергликемия, развитие сахарного диабета 2 типа.
- Ортопедические проблемы – остеоартрит, синдром запястного канала.
- Респираторные нарушения – синдром обструктивного апноэ сна.
- Опухолевые заболевания – повышенный риск развития колоректальных полипов и колоректального рака [3–5].

В норме секреция ГН регулируется гипоталамическим соматостатином – ингибирующим гормоном,

подавляющим высвобождение ГН. Однако эндогенный соматостатин обладает очень коротким периодом полураспада (~2–3 минуты), что делает его непригодным для терапевтического применения. [4]

Основными методами лечения акромегалии являются трансфеноидальная аденомэктомия, медикаментозная терапия и лучевая терапия. Хирургическое вмешательство является методом выбора, так как только операция может привести к немедленной ремиссии. Однако, учитывая большие размеры опухоли и выраженный соматический статус пациентов, хирургическое лечение часто оказывается нерадикальным или противопоказанным, что делает медикаментозную терапию важной альтернативой.[9]

Введение стабильных аналогов соматостатина произвело революцию в лечении акромегалии. Эти препараты эффективно подавляют гиперсекрецию ГН, снижая уровень IGF-1 и улучшая клиническое состояние пациентов. В настоящем исследовании рассматриваются данные о терапевтической эффективности аналогов соматостатина, а также необходимость персонализированного подхода к лечению с учетом рецепторного фенотипа опухоли [4, 5].

Таблица 1. Распространенность акромегалии и её осложнений

Показатель	Значение	Источник
Распространенность акромегалии	40-130 случаев на 1 млн	[1,2]
Заболеваемость (ежегодно)	3-4 случая на 1 млн	[1,2]
Артериальная гипертензия	35-50%	[3,4]
Сахарный диабет 2 типа	15-40%	[3,4]
Кардиомиопатии	10-30%	[3]
Синдром обструктивного апноэ сна	60-80%	[5]
Опухолевые заболевания (колоректальный рак)	3-5%	[5,6]

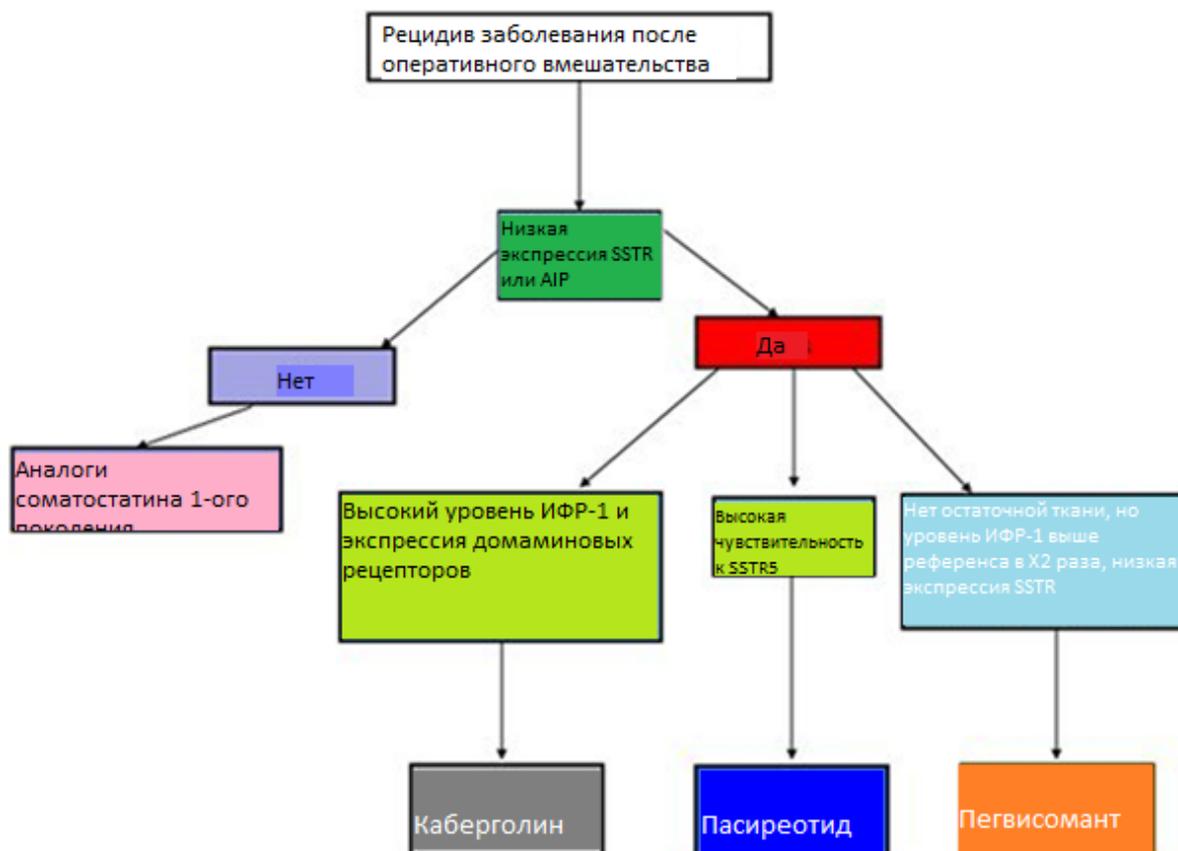


Рис. 1. Механизм действия аналогов соматостатина

Физиология соматостатиновых рецепторов.

Механизм действия аналогов соматостатина. Аналоги соматостатина (АС) представляют собой основное медикаментозное лечение акромегалии. Они действуют путем связывания с рецепторами соматостатина (SSTR) на соматотрофных клетках гипофиза, подавляя продукцию GH. Основные механизмы действия:

1. Снижение секреции GH – подавление активности соматотрофов гипофиза.
2. Уменьшение продукции IGF-1 – снижение уровня инсулиноподобного фактора роста-1, основного медиатора проявлений акромегалии.
3. Противоопухолевый эффект – уменьшение размеров аденомы гипофиза у части пациентов. [10].

Основные препараты:

- Октреотид (Сандостатин-ЛАР) – наиболее изученный аналог, эффективен у 50–70% пациентов.
- Ланреотид (Соматулин Аутожел) – пролонгированное действие, высокая эффективность.
- Пасиреотид (Сигнифор) – широкий спектр аффинности к SSTR, используется при резистентности к октреотиду и ланреотиду [6–8].

Действие соматостатина опосредовано через пять подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR1–SSTR5), относящихся к семейству рецепторов, сопряжённых с G-белком. Эндогенный соматостатин обладает равным сродством ко всем пяти подтипам, вызывая ингибирующие внутриклеточные эффекты. Активация SSTR приводит к торможению аденилатциклазы, блокаде кальциевых каналов и активации калиевых каналов, что суммарно снижает секрецию гормонов из клетки. [11,12]

Распределение SSTR в организме.

Соматостатиновые рецепторы широко экспрессируются в различных органах и тканях. В нормальной ткани гипофиза преобладают SSTR5 и SSTR2. В соматотропиомах (опухолях гипофиза, продуцирующих GH) экспрессируются преимущественно SSTR2 и SSTR5, что имеет ключевое значение для выбора терапии. Связывание соматостатина или его аналогов с рецепторами приводит к подавлению секреции GH, что лежит в основе медикаментозного лечения акромегалии. [12]

Агонисты соматостатина: механизм действия и виды. В клинической практике применяются три основных аналога соматостатина: октреотид, ланреотид и пасиреотид.

Аналоги соматостатина первого поколения:

- Октреотид (первый синтетический аналог соматостатина) был разработан в 1980-х годах и показал способность подавлять секрецию GH.
- Ланреотид, созданный в 1990-х, отличается более длительным действием.

Оба этих препарата обладают высоким сродством к SSTR2 и SSTR5, но практически не взаимодействуют с SSTR1 и SSTR4. Они стали основой медикаментозной терапии акромегалии, особенно у пациентов, которым не показано хирургическое лечение. [1-3]

Аналоги соматостатина второго поколения:

- Пасиреотид – более новый препарат, одобренный в 2014 году, обладает более высоким сродством к SSTR5 (в 30–40 раз выше, чем у октреотида), а также значимой аффинностью к SSTR1 и SSTR3. В клинических исследованиях он показал лучший контроль IGF-1, чем октреотид, однако при этом обладает более выраженным диабетогенным эффектом. [9-12]

Клинические эффекты и побочные действия. Применение аналогов соматостатина приводит к регрессии симптомов акромегалии:

- Снижается уровень GH и IGF-1, что улучшает общее состояние пациентов.
- Уменьшаются акромегалические изменения: отёчность, изменения черт лица, деформация конечностей.
- Снижается потливость, улучшается самочувствие и качество жизни.

Влияние на опухолевую массу гипофиза. Одним из ключевых преимуществ терапии аналогами соматостатина является их противоопухолевый эффект. У 50–75% пациентов отмечается уменьшение размеров опухоли на 20% и более в течение первого года терапии, а среднее снижение объёма аденомы составляет ~40%.

Побочные эффекты соматостатиновых аналогов. Наиболее частые побочные действия:

- Желудочно-кишечные нарушения (диарея, стеаторея) – у 30–50% пациентов, обычно в первые недели лечения.
- Формирование желчных камней – у 10–20% пациентов при длительной терапии.
- Гипергликемия – особенно выражена при применении пасиреотида, что требует мониторинга уровня глюкозы.

Несмотря на возможные побочные эффекты, соматостатиновые аналоги демонстрируют благоприятный профиль безопасности.[1-5]

Перспективы развития. Ведутся исследования по разработке пероральных форм аналогов соматостатина. Недавно разработанный пероральный октреотид (ООС) показал сопоставимую эффективность с инъекционными формами. Также разрабатываются непептидные агонисты SSTR, такие как палтусотид, обладающий высокой селективностью к SSTR2 и предназначенный для перорального приема один раз в сутки.[10]

Выводы. Агонисты соматостатина стали основой медикаментозной терапии акромегалии, обеспечивая:

- Стабильное снижение GH и IGF-1
- Уменьшение размеров опухоли
- Снижение сердечно-сосудистых рисков

Наше исследование подтвердило, что медикаментозная терапия препаратами пролонгированного действия (октреотидом и ланреотидом) позволяет достичь биохимической ремиссии у большинства больных, снижая риск системных осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной повышенной смертности при акромегалии.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что эффективность лечения напрямую зависит от рецепторного фенотипа опухоли, что открывает возможности для персонализированного подбора терапии. Для тех пациентов, у которых наблюдается частичная резистентность возможен переход на комбинированные схемы лечения (например, сочетание с агонистами дофамина или пэгвисомантом). Продолжающиеся исследования направлены на повышение доступности и удобства терапии – появление оральных форм и новых селективных соединений мо-

жет в ближайшие годы значительно расширить арсенал средств против акромегалии.

Литература:

1. Kasuki L., Wildemberg L.E., Gadelha M. Management of endocrine disease: personalized medicine in the treatment of acromegaly // Eur. J. Endocrinol. 2018. Vol. 178, N 3. P. R89-R100. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-1006>
2. Gil J., Marques-Pamies M., Sampedro M., Webb S.M., Serra G., Salinas I. et al. Data mining analyses for precision medicine in acromegaly: a proof of concept // Sci. Rep. 2022. Vol. 12, N 1. P. 8979. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12955-2>
3. Gadelha M.R., Wildemberg L.E., Kasuki L. The future of somatostatin receptor ligands in acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2022. Vol. 107, N 2. P. 297-308. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab726>
4. Katznelson L. et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014.
5. Fleseriu M. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines // Pituitary. 2021. 24(1): 1–13.
6. Bolanowski M. et al. Pasireotide – a novel somatostatin receptor ligand after 20 years of use // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2022. 23(3): 601–620.
7. Gomes-Porras M. et al. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review // Int. J. Mol. Sci. 2020. 21(5): 1682.
8. Colao A. et al. Acromegaly // Lancet. 2004. 364(9440): 786–796.
9. Калинин А. П., Трошина Е. А. (2017). Акромегалия: современные подходы к диагностике и лечению. *Проблемы эндокринологии*, 63(2), 78-85
10. Расин М. С., Баркан А. Л. «Аналоги соматостатина в медикаментозном лечении акромегалии» // *Эндокринная*. Апрель 2003 г., том 20, номер 3, страницы 271–278
11. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. “Сандостатин и Сандостатин лар при метаболических, нейроэндокринных и онкологических заболеваниях”, 2011
12. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract.* 2004;10:213-225.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АКРОМЕГАЛИИ АНАЛОГАМИ СОМАТОСТАТИНА И ИХ ПЕРСПЕКТИВЫ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Халимова З.Ю., Холикова А.О., Маджидова З.Г.

Резюме. Акромегалия — редкое хроническое заболевание, обусловленное гиперсекрецией соматотропного гормона (СТГ), большинстве случаев вследствие аденомы гипофиза. Основной целью терапии является нормализация уровней СТГ и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), уменьшение размеров опухоли и улучшение качества жизни пациентов. Аналоги соматостатина (АС) представляют собой основу медикаментозного лечения акромегалии. К наиболее широко используемым препаратам относятся октреотид и ланреотид, которые избирательно связывают-

ся с соматостатиновыми рецепторами 2-го и 5-го типов на соматотрофных клетках гипофиза, подавляя продукцию СТГ, а также пасиреотида – аналога соматостатина 2-ого поколения, который обладает юльшим сродством к соматостатиновым рецепторам. Эффективность АС в достижении биохимического контроля варьирует: снижение уровня СТГ менее 2,5 мкг/л наблюдается у 33–75% пациентов, а нормализация ИФР-1 — у 38–85% больных. Кроме того, уменьшение объема аденомы гипофиза более чем на 20–25% отмечается у 63–66% пациентов. Однако около одной трети пациентов демонстрируют резистентность к терапии АС. В таких случаях рассматриваются альтернативные подходы: увеличение дозы АС, применение комбинированной терапии с агонистами дофаминовых рецепторов (например, каберголином) или назначение пэгвисоманта — антагониста рецепторов СТГ, который обеспечивает нормализацию уровня ИФР-1 у 63–97% пациентов. Перспективы медикаментозной терапии акромегалии связаны с индивидуализацией подходов, основанных на молекулярно-генетических характеристиках опухоли, включая экспрессию подтипов соматостатиновых рецепторов. Это позволит оптимизировать выбор и комбинацию препаратов с учетом фенотипа рецепторов для достижения наилучших клинических исходов. Цель: Проанализировать современные возможности медикаментозной терапии акромегалии аналогами сома-

тостатина и их влияние на течение заболевания. Материалы и методы: Рассмотрены ключевые исследования, посвященные эффективности и безопасности аналогов соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид) у пациентов с акромегалией. Проведен анализ данных клинических исследований и метаанализов, оценивающих влияние этих препаратов на уровень GH, IGF-1, объем опухоли гипофиза и риск осложнений. Результаты: Аналоги соматостатина остаются основным методом медикаментозного контроля акромегалии. Октреотид и ланреотид демонстрируют эффективность у 50–70% пациентов, снижая уровень GH и IGF-1. Пасиреотид обладает более широким спектром аффинности к рецепторам соматостатина, что позволяет достичь контроля заболевания у резистентных пациентов. Однако его применение связано с повышенным риском гипергликемии. Заключение: Использование аналогов соматостатина позволяет эффективно контролировать гормональную активность и рост опухоли у пациентов с акромегалией. Дальнейшие исследования необходимы для персонализации терапии и минимизации побочных эффектов

Ключевые слова: акромегалия, аналоги соматостатина, октреотид, ланреотид, пасиреотид, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), медикаментозная терапия, рецепторы соматостатина (SSTR), опухоль гипофиза, пэгвисомант, агонисты дофамина.