

Пасиреотид в лечении болезни Кушинга

Расширенный реферат статьи Ceccato F., Scaroni C., Boscaro M. Clinical use of pasireotide for Cushing's disease in adults // *Ther Clin Risk Manag.*, 2015, Mar 17, 11, 425–34.

Реферат подготовлен О.И. Виноградской.

Болезнь Кушинга — тяжелое заболевание, развивающееся вследствие повышенной продукции кортизола, которая вызвана избыточной секрецией адренокортикотропного гормона аденомой гипофиза. Основными методами лечения остаются нейрохирургическое вмешательство и радиотерапия. В настоящее время стали доступны лекарственные препараты, оказывающие непосредственное влияние на кортикотрофы гипофиза.

Пасиреотид взаимодействует с четырьмя из пяти подтипов рецепторов соматостатина (SST) с преимущественной аффинностью к SST 5 подтипа. Кортикотропиномы экспрессируют различные подтипы рецепторов SST, среди которых преобладают SST5, активность которых не подавляется избыточной секрецией кортизола, в отличие от SST 2 подтипа. Недавно пасиреотид был одобрен медицинскими агентствами Европы и США для лечения болезни Кушинга у взрослых в том случае, если оперативное вмешательство не привело к положительным результатам или его проведение невозможно. Ежедневное введение 600–1200 мкг пасиреотида дважды в день на протяжении трех месяцев сопровождалось нормализацией уровня свободного кортизола в моче у 28 % пациентов. У пациентов было отмечено снижение уровня АД, массы тела, улучшение показателей липидного профиля, качества жизни. Добавление к терапии пасиреотидом каберголина приводило к нормализации уровня кортизола у 50 % пациентов, а добавление кетоконазола способствовало биохимическому контролю у подавляющего большинства пациентов.

Безопасность и гипергликемия: в целом профиль безопасности пасиреотида не отличается по основным побочным эффектам от других аналогов соматостатина, к которым относится диарея, тошнота, билиарный сладж, желчнокаменная болезнь. Наиболее частым зарегистрированным побочным эффектом являлась гипергликемия, обусловленная снижением секреции инсулина и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Поэтому для достижения адекватного метаболического контроля необходим регулярный самоконтроль гликемии. Для коррекции гипергликемии, индуцированной пасиреотидом, препаратом выбора является метформин, при необходимости с последующим добавлением ингибитора дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4), или агониста рецепторов ГПП-1, или инсулина.

Заключение. В последние годы пасиреотид используется при болезни Кушинга, сопровождающейся легким или умеренным гиперкортицизмом, в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Как правило, терапия пасиреотидом хорошо переносится, однако у всех пациентов необходим регулярный контроль гликемии.

Введение

Синдром Кушинга (СК) — тяжелое заболевание, развивающееся вследствие избыточной продукции кортизола. Различают два типа СК: АКТП-независимый, составляющий 15 % всех случаев СК, и обусловленный кортикостеромой или адренокарциномой, и АКТП-зависимый, на который приходится 85 % случаев СК. Причиной АКТП-зависимого СК является неконтролируемая избыточная секреция АКТП либо аденомой гипофиза, либо АКТП-секретирующими опухолями других органов — АКТП-эктопический СК. На кортикотропиному приходится 70 % случаев эндогенного гиперкортицизма. Когда речь идет о болезни Кушинга (БК), то подразумевается именно кортикотропинома [1,2]. СК является редким заболеванием и может проявляться как несколькими (или даже одним), так и множественными характерными симптомами.

Проведение скрининга в определенной группе лиц (с сахарным диабетом, остеопорозом) позволило повысить выявляемость СК, что показало, что СК не такое уж и редкое заболевание (так, СК встречается у 1 % пациентов с сахарным диабетом 2 типа и у 5 % пациентов с остеопорозом) [3, 4]. Для диагностики эндогенного гиперкортицизма The Endocrine Society [1] рекомендует определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой, диагностическая точность которой повышается при использовании жидкостной хроматографии — метода тандемной масс-спектрометрии [5]. Также к тестам первого уровня относится определение уровня ночного кортизола в слюне [6], тест с 1 мг дексаметазона (для снижения частоты ложноотрицательных результатов отрезной точкой в ходе пробы считается уровень кортизола 50 нмоль/л) [1].

Смертность при БК остается достаточно высокой, поскольку хронический избыток кортизола приводит к метаболическим нарушениям (сахарному диабету, ожирению) и сердечно-сосудистым заболеваниям (гипертензии, нарушению мозгового кровообращения), тромботическим осложнениям и к развитию оппортунистических инфекций [7, 8].

Основными целями лечения БК является нормализация уровня кортизола, коррекция развившихся осложнений и селективное удаление кортикотропиномы для минимизации риска повреждения остальных функций гипофиза [2]. Поставленных целей можно достичь несколькими способами: с помощью нейрохирургии, радиотерапии и/или медикаментозной терапии. Несмотря на то что нейрохирургическое вмешательство остается основным способом лечения БК, частота ремиссии, по данным литературы, состав-

ляет 65–90 %. Частота рецидивов после трансназальной аденомэктомии составляет 30–40 % даже спустя несколько лет после успешно проведенного вмешательства [9–12]. Повторное хирургическое вмешательство сопряжено с еще меньшей частотой ремиссии и высоким риском гипопитуитаризма [10, 13]. У ряда пациентов на момент диагностики БК уже обнаруживается неоперабельная аденома (например, агрессивная макроаденома или аденома с прорастанием в кавернозный синус). У некоторых пациентов невозможно провести операцию из-за высокого операционного риска (пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями или пациенты с выраженным гиперкортицизмом, что повышает анестезиологический риск). Традиционно при стойком гиперкортицизме или рецидиве после оперативного вмешательства показано применение радиотерапии. Однако улучшение гормонального статуса и состояния больного может наступить только через 3–10

лет после облучения. Основным побочным действием облучения является развитие гипопитуитаризма [14, 15]. Терапией отчаяния при лечении БК является двусторонняя адреналэктомия, приводящая к быстрому снижению уровня кортизола, что может привести к синдрому Нельсона — продолжающемуся росту кортикотропиномы [17]. После такой операции требуется пожизненная заместительная терапия минералокортикоидами и глюкокортикоидами [16].

Эндокринологом порой бывает сложно сделать выбор в пользу того или иного метода лечения. Все чаще и чаще медикаментозное лечение применяется при неэффективности хирургического, или при невозможности его проведения, или в период ожидания развития эффекта от радиотерапии.

Медикаментозное лечение БК

В настоящее время в арсенале врача имеются две группы препара-

тов: одна влияет на синтез АКТГ, другая — на синтез кортизола надпочечниками (таблица). В последнее время возрос интерес к препаратам, влияющим на рецепторы и транскрипционные факторы кортикотрофов. К ним относятся дофамин, соматостатин (SST) и ретиноевая кислота [2, 12, 13].

К препаратам, ингибирующим синтез кортизола или его действие на периферии за счет блокирования глюкокортикоидных рецепторов, относятся кетоконазол, метирапон, митотан, этомидат, мифепристон и LCI699 [18–23]. Эти препараты могут применяться при гиперкортицизме любого генеза (будь то БК или СК) как перед оперативным вмешательством, так и в случае невозможности обнаружения кортикотропиномы с помощью визуализирующих методов исследования [18]. Самыми эффективными препаратами по достижению нормокортизолемии являются блокаторы стероидогенеза [18–23]. Эти препараты могут назначаться

Таблица. Медикаментозное лечение болезни Кушинга

Группа препаратов	Класс и механизм действия	Дозировки	Эффективность	Побочные эффекты
Препараты, влияющие на синтез кортизола или его связывание с рецепторами				
Кетоконазол [18–21, 23]	Ингибитор стероидогенеза	200–1200 мг ежедневно	Уровень свободного кортизола в суточной моче снижается у 50 % пациентов	Развиваются у небольшого числа пациентов: повышение уровня ферментов печени, боль в животе, сыпь, гинекомастия
Митотан [12, 13, 20]	Ингибитор стероидогенеза	500–6000 мг ежедневно	Эффективен в 70 % случаев. Одобрен при адренкортикальном раке, тяжелой БК	Требуется осторожная титрация дозы, эффект развивается медленно. Основные побочные эффекты: тошнота, анорексия, диарея, надпочечниковая недостаточность, повышение уровня ферментов печени, гинекомастия, неврологические нарушения
LCI699 [22]	Ингибитор 11 β -гидроксилазы (блокирует финальный этап синтеза кортизола)	4–100 мг ежедневно	Изучался в небольших краткосрочных исследованиях	Слабость, тошнота, головная боль. Повышение уровня 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона
Метирапон [2, 13]	Ингибитор стероидогенеза	1000–6000 мг ежедневно	Эффект развивается достаточно быстро (уровень кортизола снижается уже через 4 часа). В небольших исследованиях эффект достигался у 60 % пациентов	При передозировке развивается надпочечниковая недостаточность. Тошнота, гирсутизм у женщин
Этомидат [28]	Ингибитор стероидогенеза (парентеральный анестетик)	2,5 мг/ч	Эффект развивается очень быстро. Применяется в малых дозах	Быстро ингибирует 11 β -гидроксилазу, 17-гидроксилазу и 17-20-лиазу. Высокий риск развития надпочечниковой недостаточности
Мифепристон [12]	Антагонист глюкокортикоидных рецепторов	2–20 мг/кг веса	Изучался в небольших исследованиях	Применяется у пациентов с гиперкортицизмом, осложненным сахарным диабетом. Риск развития гипокалиемии. Повышается синтез АКТГ и кортизола
Препараты, влияющие на синтез АКТГ кортикотрофами				
Каберголин (бромкриптин) [13, 24, 25]	Агонист дофаминовых рецепторов 2 типа (экспрессируются в 75 % случаев кортикотропином)	1–7 мг еженедельно	Эффективен у 40 % пациентов. Изучался в небольших кратковременных исследованиях	Слабость, тошнота, головокружение
Пасиреотид [9, 31]	Аналог соматостатина с высокой аффинностью к соматостатиновым рецепторам 5 типа (экспрессируются в кортикотропиномах)	Подкожные инъекции 150–2400 мкг ежедневно	Уровень доказательности: средний. Эффективен в 30 % случаев (3 фаза рандомизированного исследования (без плацебо-группы))	Гипергликемия, тошнота, диарея, холелитиаз, снижение уровня ИФР-1. Необходимость ежедневных инъекций
Росиглитазон (пиоглитазон) [26, 27]	Агонист рецепторов PPAR γ (экспрессируются в кортикотропиномах <i>in vitro</i>)	4–16 мг ежедневно	В исследованиях <i>in vitro</i> получен положительный эффект. В небольших исследованиях оказался неэффективным	Увеличение веса, отечность, прогрессирование экзимоза
Ретиноевая кислота [29]	Агонист рецепторов ретиноевой кислоты	10–80 мг ежедневно	В небольших исследованиях положительный эффект развивался у 40 % пациентов	Не влияет на секрецию АКТГ. Ксерофтальмия, артралгии

по отдельности или в комбинации для более быстрого снижения синтеза кортизола [20]. Однако они не влияют ни на синтез АКТГ, ни на размеры кортикотропиномы.

В последние годы появились препараты, непосредственно влияющие на работу кортикотрофов. К ним относятся агонисты дофаминовых рецепторов, агонисты ядерных рецепторов PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) [24–28] и ретиноевая кислота [29]. Более 75 % клеток кортикотропином экспрессируют D2-дофаминовые рецепторы, которые не подавляются высоким уровнем кортизола, что объясняет возможность применения каберголина при БК. В нескольких исследованиях было показано, что с помощью каберголина нормального уровня свободного кортизола в суточной моче удается достичь у 40 % пациентов с БК [12, 21, 24, 25]. Комбинация каберголина с кетоконазолом обладает большей эффективностью, чем монотерапия [12, 19, 21]. Основным побочным эффектом каберголина является астенический синдром. В проведенном проспективном исследовании у некоторых пациентов уровень свободного кортизола в суточной моче нормализовался на фоне ретиноевой кислоты 80 мг/сут [29, 30].

Пасиреотид представляет собой новый аналог соматостатина (SST), предложенный для лечения БК [9, 31]. Это первый препарат, одобренный Европейским медицинским агентством и FDA для лечения взрослых пациентов с персистирующей БК после хирургического лечения, или у которых проведение оперативного вмешательства невозможно [2]. Это единственный препарат, подавляющий секрецию АКТГ и уменьшающий размеры кортикотропиномы, что позволяет достичь клинического улучшения [2].

Проведенный систематический обзор по оценке эффективности медикаментозной терапии БК [13] показал, что только пасиреотид может похвастаться средним уровнем доказательности своей эффективности (в рандомизированном исследовании доля ответивших составила 28 %), поскольку другие препараты показали низкий уровень до-

казательности. Тем не менее, по некоторым данным, их эффективность по контролю секреции кортизола была выше (доля ответивших составила около 75 % у метирапона и митотана, 50 % у кетоконазола и 25–50 % у каберголина) [13].

Фармакокинетика пасиреотида и соматостатиновые (SST) рецепторы

Соматостатин существует в двух биологически активных формах, различающихся длиной N-конца: SST-14 (14 аминокислот) и SST-28 (28 аминокислот). Период полураспада SST очень короткий и составляет не более трех минут [32]. SST экспрессируется в большинстве тканей организма, начиная с центральной нервной системы и заканчивая желудочно-кишечным трактом [32]. SST обладает высокой аффинностью ко всем SST рецепторам (SSTRs). Известны 5 подтипов SSTRs с гомологией 39–57 % [32]. Исследования показали, что кортикотрофные опухолевые клетки у пациентов с БК обладают выраженной экспрессией 2 и 5 подтипов SST (SSTR-2 и SSTR-5). Однако при высоком уровне кортизола крови плотность мембраны SSTR-2 снижается, тогда как плотность мембраны SSTR-5 остается неизменной [33]. Именно поэтому в клетках кортикотропиномы у пациентов с активной БК экспрессируются в основном SSTR-5.

Октреотид и ланреотид (аналоги SST первого поколения) обладают высокой аффинностью к SSTR-2 и низкой аффинностью к SSTR-5, что объясняет их эффективность при акромегалии и нейроэндокринных опухолях [34, 35].

В 2002 г. было запущено первое фармакологическое исследование по разработке нового стабильного аналога SST, обладающего способностью связываться со всеми подтипами SSTR [32]. В результате соединения циклогексапептидной матрицы с модифицированными аминокислотами неприродного происхождения было получено новое соединение — пасиреотид (SOM230) [32] — аналог SST, связывающий и активирующий четыре из пяти SSTRs (SSTR-1,

SSTR-2, SSTR-3 и SSTR-5). Наибольшей аффинностью (более чем в 40 раз) пасиреотид обладает к SSTR-5, что и объясняет его лечебное воздействие при БК [31, 36]. У здоровых добровольцев пасиреотид быстро всасывался из места подкожной инъекции. Препарат обладает длительным периодом полураспада и широким объемом распределения [37]. Фармакокинетика пасиреотида изучалась у здоровых добровольцев при помощи различных дозировок (от 2,5 до 1200 мкг). Все изучаемые параметры оказались пропорциональны введенной дозе: период полураспада в фазу распределения (α -фаза) составил 1–2 часа, в фазу выведения (β -фаза) — 7–11 часов. Пик концентрации в плазме крови достигался через 0,25–0,5 часа после введения, что указывает на быструю абсорбцию препарата [37].

Эффективность пасиреотида в снижении уровня свободного кортизола в суточной моче

На сегодняшний день в литературе опубликованы результаты двух клинических исследований по оценке эффективности пасиреотида при БК.

В 2008 г. в открытом клиническом исследовании второй фазы изучалась эффективность краткосрочного (15 дней) применения пасиреотида у взрослых пациентов с активной БК, ранее не получавших радиотерапию. В исследовании приняли участие 39 пациентов, получающие пасиреотид в дозе 600 мкг подкожно два раза в сутки. Стабильная концентрация препарата в плазме крови была достигнута к пятому дню терапии. При этом у пациентов, ответивших на лечение, концентрация пасиреотида в плазме крови была выше, чем у неответивших. Пасиреотид показал свою эффективность у 29 пациентов: уровень свободного кортизола в суточной моче снизился у 22 пациентов (76 %) и нормализовался у 5 пациентов (17 %). Среднее снижение уровня кортизола от исходного уровня составило около 45 % [31].

В 2012 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандо-

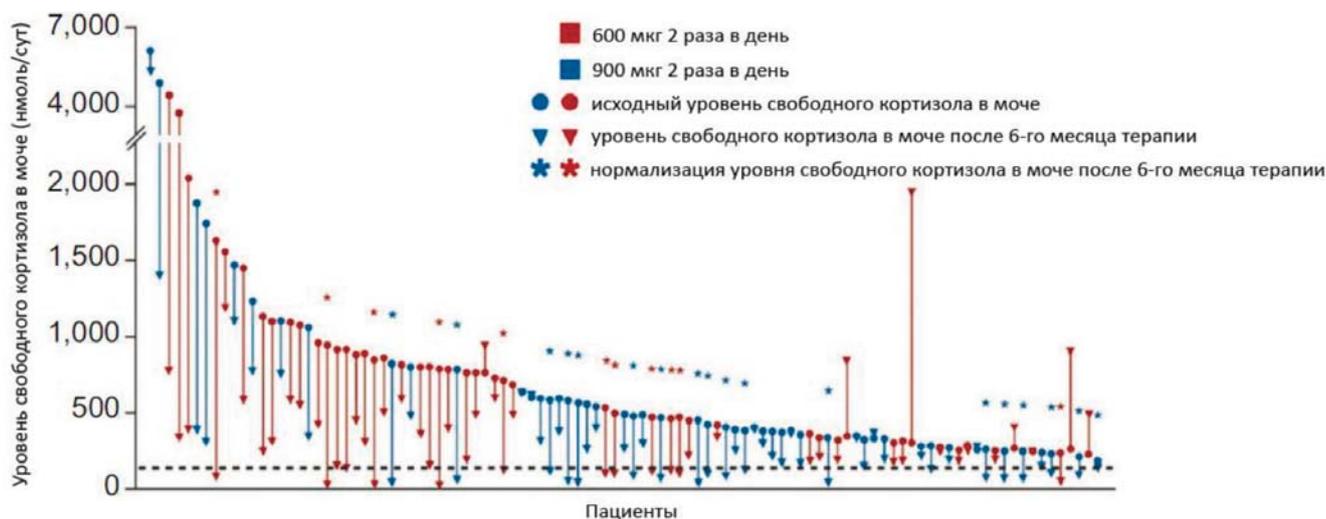


Рис. 1. Изменение уровня свободного кортизола в суточной моче к 6-му месяцу терапии по сравнению с исходным (исследование третьей фазы). Из N Engl J Med. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al, Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 366 (10): 914–924. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. Напечатано с разрешения Massachusetts Medical Society [9]

мизированного клинического исследования третьей фазы, послужившие толчком для одобрения пасиреотида Европейским медицинским агентством [9]. В исследовании приняли участие 162 пациента с БК, у которых уровень свободного кортизола в суточной моче превышал верхнюю границу нормы в 1,5 раза и больше. Первая группа пациентов ($n = 82$) получала пасиреотид в дозировке 600 мкг два раза в день, вторая группа ($n = 80$) — 900 мкг два раза в день. На третий месяц терапии была проведена первая титрация дозы: пациенты, у которых уровень свободного кортизола в суточной моче к этому моменту был ниже верхней границы нормы в два раза или ниже исходного уровня кортизола, продолжали получать ту же дозу пасиреотида. У остальных пациентов дополнительно было назначено 300 мкг пасиреотида два раза в день (максимальная доза не превышала 1200 мкг два раза в сутки). К 6-му месяцу терапии пациенты вступили в открытую фазу исследования продолжительностью 6 месяцев. Если уровень свободного кортизола в суточной моче превышал верхнюю границу нормы, то в любое время на протяжении этих 6 месяцев дополнительно назначалось 300 мкг пасиреотида два раза в день, чтобы максимальная доза не превышала 2400 мкг в сутки. Таким образом, в

этом исследовании весь период лечения занял 12 месяцев. В общем, уровень свободного кортизола в суточной моче снижался довольно быстро: так, ко второму месяцу терапии среднее снижение составило 50 % от исходного уровня. Достигнутый уровень сохранялся к 6-му и 12-му месяцам терапии. После 6 месяцев терапии (данные доступны для 103 пациентов, **рис. 1**) уровень свободного кортизола в суточной моче нормализовался у 29 % пациентов, получающих 900 мкг пасиреотида два раза в день, и у 16 %, получающих 600 мкг два раза в день. Даже с учетом высокой вариабельности индивидуального ответа, у 50 % пациентов было отмечено существенное снижение уровня кортизола относительно исходного уровня [9]. После 12-го месяца терапии (завершили исследование 77 пациентов — 48 % пациентов от включенных в исследование) эффективность оказалась такой же, как и после 6-го месяца терапии: уровень свободного кортизола в суточной моче нормализовался у 25 % пациентов, получающих 900 мкг пасиреотида два раза в день, и у 13 %, получающих 600 мкг два раза в день [9]. Хотя мощность этого исследования и была несколько ограничена из-за отсутствия групп сравнения, однако пасиреотид был утвержден в странах Европы и США для лечения БК.

По результатам первого исследования было предположено, что пациенты с исходно низким уровнем свободного кортизола в суточной моче лучше отвечают на терапию пасиреотидом [31]. Во втором исследовании было продемонстрировано, что уровень свободного кортизола в суточной моче нормализовался у 50 % пациентов с легким гиперкортицизмом (исходно свободный кортизол в суточной моче не превышал верхнюю границу нормы более чем в два раза), получавших пасиреотид 900 мкг два раза в день. Наиболее часто полного биохимического ответа достигали пациенты с исходным уровнем свободного кортизола в суточной моче, не превышающим верхнюю границу нормы более чем в 5 раз [9]. Однако во втором исследовании произошло смещение рандомизации: в группе пациентов, получавших 600 мкг пасиреотида два раза в сутки, доля пациентов, у которых исходный средний уровень свободного кортизола в суточной моче превышал верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, оказалась выше (48 %, медиана свободного кортизола в суточной моче 730 нмоль/сут), чем в группе пациентов, получавших 900 мкг (28 %, медиана свободного кортизола в суточной моче 487 нмоль/сут) [9].

Определение уровня ночного кортизола в слюне — простой неин-

вазивный биомаркер ритма кортизола, недавно предложенный для наблюдения за пациентами, получающими пасиреотид. Ночной кортизол в слюне начинает снижаться уже через две недели лечения [40]. Кроме того, в серии сообщений была показана долготелетняя эффективность пасиреотида (5 лет) [38, 39].

Пасиреотид при БК: влияние на симптомы гиперкортицизма

Для БК характерны типичные признаки и симптомы, особенно в случае активной фазы заболевания. Поэтому в клиническом исследовании третьей фазы оценивалось не только влияние пасиреотида на уровень свободного кортизола в суточной моче, но и на уменьшение выраженности симптомов гиперкортицизма. К 12-му месяцу терапии было выявлено снижение АД (систолического АД на 6 мм рт. ст., диастолического на 4 мм рт. ст.), снижение массы тела (на 7 кг), улучшение липидного профиля (снижение ЛПНП на 15 мг/дл и триглицеридов на 2 мг/дл) [9, 41].

БК негативно влияет на качество жизни, поскольку высокий уровень кортизола может приводить к депрессии и тревожным расстройствам [42]. Для оценки качества жизни у пациентов с БК был предложен специально разработанный опросник CushingQoL, состоящий из 12 пунктов, касающихся различных аспектов личной жизни, включая проблемы со сном, заживление ран и появление синяков, раздражительность, перепады настроения, гнев, самоуверенность, изменения внешности, способность осуществлять тот или иной вид деятельности, общение с семьей и друзьями, проблемы с памятью, беспокойство о будущем [43]. Сумма баллов всех ответов может составлять от 0 (самое худшее КЖ) до 100 (лучшее КЖ) [43]. В исследовании третьей фазы после 12 месяцев терапии пасиреотидом было продемонстрировано улучшение КЖ на 11 баллов, что подтверждает снижение выраженности клинических признаков и симптомов заболевания, особенно у пациентов, достигших полного или частичного биохимического контроля [44].

Комбинированная терапия

При невозможности нормализации уровня свободного кортизола в суточной моче на фоне монотерапии тем или иным препаратом, некоторые авторы рекомендуют использовать комбинированную терапию препаратами, влияющими на синтез АКТГ и синтез кортизола, например, комбинируя каберголин с кетоконазолом [19, 21]. В некоторых *in vitro* исследованиях на клеточной модели БК было показано снижение синтеза АКТГ после активации дофаминовых рецепторов 2 типа ретиноевой кислотой [30]. Комбинированная терапия позволяет снизить риск побочных эффектов терапии, так как в этом случае дозы препаратов меньше, чем при монотерапии.

Поэтапный подход к терапии БИК с использованием пасиреотида, каберголина и кетоконазола продемонстрировал хорошие результаты в 80-дневном исследовании с участием 17 пациентов с БК [45]. В этом исследовании изменение терапии предпринималось только у пациентов, у которых не удавалось нормализовать уровень свободного кортизола в суточной моче. С самого начала исследования все пациенты получали 100 мкг пасиреотида три раза в день. Спустя две недели доза была увеличена до 250 мкг три раза в день. Через месяц такая терапия привела к нормализации уровня свободного кортизола в моче у пяти пациентов. Добавление каберголина (с титрованием дозы от 0,5 мг до 1,5 мг через день в течение 10 дней) позволило через два месяца получить биохимический ответ еще у 4 пациентов. И наконец, добавление кетоконазола (600 мг ежедневно) позволило получить ответ у шести из восьми оставшихся пациентов и таким образом увеличить общее количество пациентов, ответивших на терапию, до 15 [45]. Несмотря на то что исследование является небольшим, было четко показано потенциальное преимущество комбинированной терапии. Однако важно помнить, что комбинированная терапия пасиреотидом и кетоконазолом может соп-

ровождаться удлинением интервала QT. Поэтому у пациентов с высоким риском развития аритмий такую терапию необходимо использовать с осторожностью.

Профиль безопасности и переносимости пасиреотида

Профиль безопасности пасиреотида оказался сопоставим с другими аналогами соматостатина. Наиболее частые нежелательные явления были легкими или умеренно выраженными и включали транзиторные желудочно-кишечные симптомы (54 %), в том числе диарею (44–58 %), тошноту (23–52 %), боль в животе (18–24 %) [9, 31]. В серии работ Boscaro показал, что у 13 % пациентов, получающих пасиреотид, была зафиксирована гипотензия и астенический синдром (признаки надпочечниковой недостаточности) [31]. В другой работе признаки надпочечниковой недостаточности были выявлены у 8 % пациентов, регрессировавшие после снижения дозы пасиреотида или его отмены [9]. Однако данных по уровню кортизола в этих работах не представлено. Известно, что аналоги соматостатина могут оказывать влияние на интервал QT. Так, только у 2 % пациентов, получавших пасиреотид, было зафиксировано впервые развившееся удлинение скорректированного интервала QT (по Fridericia) более 480 мс. Однако ни у одного из пациентов это не стало причиной прекращения лечения [9]. У пациентов с исходно интактным желчным пузырем появление сладжа или камней на фоне приема пасиреотида было выявлено у 7 % и 20 % соответственно. В 4 % случаях потребовалась холецистэктомия [9].

При сопоставимом профиле безопасности пасиреотида с другими аналогами соматостатина имеется одна особенность, связанная с более высокой частотой развития гипергликемии и сахарного диабета. В основе развития глюкокортикоид-индуцированной гипергликемии и диабета лежат многочисленные патофизиологические механизмы, из которых основным является развитие инсулинорезистентности. Так-

же избыток кортизола частично ингибирует высвобождение инсулина бета-клетками [46]. В первом исследовании по применению пасиреотида пасиреотид-индуцированная гипергликемия была зафиксирована у 36 % пациентов [31], тогда как в клиническом исследовании третьей фазы — у 73 % [9]. Полученные цифры оказались гораздо выше, чем у пациентов, получающих аналоги SST первого поколения (октреотид и ланреотид). При этом у 6 % пациентов из-за выраженной гипергликемии пришлось отменить прием пасиреотида [9]. У этих пациентов вне зависимости от дозы препарата средний уровень HbA_{1c} к 6-му и 12-му месяцам терапии вырос с 5,8 до 7,3 % [9]. В основе гипергликемии, индуцированной пасиреотидом, лежит не только подавление синтеза инсулина бета-клетками, но и подавление синтеза глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного пептида, поскольку пасиреотид блокирует соматостатиновые рецепторы на бета-клетках поджелудочной железы и энтероэндокринных клетках. При этом пасиреотид не влияет на чувствительность тканей к инсулину. Таким образом, новые сахароснижающие препараты — ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин) и агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид, экзенатид) могут стать препаратами первого выбора для коррекции пасиреотид-индуцированной гипергликемии [8].

Несмотря на то что снижение уровня кортизола приводит к уменьшению выраженности глюкокортикоид-индуцированной гипергликемии, вскоре после начала терапии пасиреотидом уровень гликемии и HbA_{1c} возрастает, что требует добавления сахароснижающих препаратов у 46 % пациентов [9].

Важно помнить, что терапия пасиреотидом сопровождается гипергликемией и у здоровых лиц с исходно нормальным метаболизмом глюкозы. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием более 70 здоровых мужчин уровень глюкозы через два часа после введения 100 мкг

пасиреотида был таким же, как и после введения плацебо. Однако после введения более 200 мкг пасиреотида средний уровень глюкозы оказался выше, чем после плацебо [37]. Спустя 6 часов после инъекции пасиреотида гипергликемия сохранялась только у лиц, получивших более 600 мкг пасиреотида. Через 24 часа уровень гликемии снизился до нормальных значений [37]. Интересное исследование по оценке терапии инкретинами было проведено у пациентов, получающих пасиреотид 600 мкг два раза в сутки. Исходно у всех пациентов проводился оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), после чего пациенты были разделены на несколько групп: одна группа продолжила получать пасиреотид без добавления сахароснижающих препаратов (ССП), в других группах к пасиреотиду был добавлен один из нижеперечисленных препаратов: метформин 500 мг 2 раза в сутки, натеглинид 60 мг 3 раза в сутки, вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки, лираглутид 0,6 мг 4 раза в день [47]. Через неделю после начала терапии вновь проводился ОГТТ. Оказалось, что площадь под кривой постпрандиального уровня гликемии увеличилась на 69 % после начала терапии пасиреотидом. После добавления SSP уровень гликемии снизился на 13, 29, 45 и 72 % после добавления метформина, натеглинида, вилдаглиптина и лираглутида соответственно [47], что указывает на необходимость выбора препаратов инкретинового ряда при развитии пасиреотид-индуцированной гипергликемии.

Рекомендации по коррекции пасиреотид-индуцированной гипергликемии

Учитывая, что гипергликемия развивается у большинства пациентов с БК, получающих пасиреотид, группа европейских экспертов по лечению БК и сахарного диабета разработала рекомендации по коррекции гипергликемии у таких пациентов [8].

Прежде всего, эксперты предложили, что эндокринологи и пациенты должны быть осведомлены о

риске развития этого побочного эффекта, поэтому в процессе лечения пасиреотидом рекомендована регулярная оценка гликемии.

Пациентам с нормальным метаболизмом глюкозы рекомендован регулярный самоконтроль тощаковой и постпрандиальной гликемии два раза в течение первой недели лечения пасиреотидом и один раз в неделю в последующем. Пациенты с нарушенной гликемией натощак и/или нарушенной толерантностью к глюкозе или с сахарным диабетом, получающие SSP, в период начала терапии пасиреотидом должны ежедневно контролировать уровень гликемии. При необходимости проводится коррекция сахароснижающей терапии и схема контроля гликемии [8].

Ведение пациентов с пасиреотид-индуцированной гипергликемией должно основываться на общепринятых алгоритмах ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа [48]. Если перед вами молодой пациент с активной БК и высоким сердечно-сосудистым риском (с гипертензией, гипергликемией, атеросклерозом, дислипидемией, центральным ожирением и т.д.) [7], вам необходимо тщательно контролировать его уровень гликемии и, если возможно, поддерживать HbA_{1c} ниже 7,5 % (58 ммоль/моль) без увеличения риска гипогликемии. Пациенту необходимо настоятельно рекомендовать изменение образа жизни, питания, усиление физической активности. Поскольку пасиреотид-индуцированная гипергликемия связана со снижением секреции инсулина и инкретинами, лечение должно быть направлено на устранение этих двух причин. У пациентов с инсулинорезистентностью лечение необходимо начинать с метформина (если к нему нет противопоказаний или непереносимости) [8, 48]. Если на фоне монотерапии метформином не удастся достичь целевых значений гликемии, то необходимо добавить препарат инкретинового ряда, в первую очередь ингибитора ДПП-4. Если же по-прежнему достичь оптимального гликемического контроля не удастся, то необходимо заменить ингибитор ДПП-4 на агонист рецепторов ГПП-1. Агонисты ГПП-1 продемонстрировали

наибольшее снижение уровня HbA_{1c} без увеличения риска гипогликемии. При этом также происходит снижение массы тела. Одним из главных недостатков терапии аналогами ГПП-1 является необходимость их подкожного введения, а учитывая необходимость введения пасиреотида, частота ежедневных инъекций увеличивается, что может заставить пациента отказаться от дальнейшего лечения. Если по-прежнему не удастся контролировать уровень гликемии, то необходим перевод на инсулинотерапию. Продолжая терапию метформинном, добавляется базальный инсулин (гларгин или детемир). При сохранении нецелевого уровня HbA_{1c} или постпрандиальной гипергликемии потребуются добавление инсулина короткого действия (рис. 2) [8, 48]. Эндокринологи должны помнить, что при сохранении гипергликемии до начала терапии пасиреотидом у пациентов с инсулинопотребным сахарным диабетом необходимо добавить ингибиторы ДПП-4 или агонисты рецепторов ГПП-1.

Теоретически также возможно назначение препаратов сульфонилмочевины или агонистов $PPAR\gamma$. Однако их применение не рекомендовано, поскольку препараты сульфонилмочевины способствуют увеличению массы тела и увеличивают риск гипогликемии. По некоторым данным, росиглитазон способствовал не только контролю гипергликемии, но и гиперкортицизма [26]. Терапия агонистами $PPAR\gamma$ ассоциирована также с увеличением веса, задержкой жидкости и риском переломов.

Разработки будущего: пасиреотид пролонгированного действия

По аналогии с октреотидом, пасиреотид изначально появился как инъекционный препарат для ежедневного применения. При хронических заболеваниях такая схема лечения, требующая множественных ежедневных инъекций, может оказаться не совсем удобной. Чтобы сократить число инъекций у пациентов с акромегалией, были разработаны октреотид длительного действия (LAR) и ланреотид-аутожел, которые вво-

дятся один раз в месяц [35, 49]. Такую же форму можно разработать и для пасиреотида, что позволит уменьшить колебания концентрации препарата в плазме крови и, как следствие, уменьшить побочные эффекты (тошноту, гипергликемию).

Для подкожных инъекций пасиреотид используется в виде пасиреотида диаспартата, а для внутримышечных — в виде пасиреотида памоата [50]. У здоровых добровольцев после введения 40–60 мг пасиреотида LAR максимальная концентрация препарата в плазме крови наступала через 10–24 часа с

последующим медленным снижением в течение недели. Следующий пик концентрации препарата в крови приходился на 20-й день после введения, совпадающий с фазой медленного высвобождения препарата, введенного в виде LAR [50]. Пасиреотид LAR показал дозозависимый профиль замедленного высвобождения, что позволяет вводить его один раз в месяц [35, 49].

Выводы

Показанием к медикаментозной терапии БК является отсутствие эффекта от хирургического вмеша-

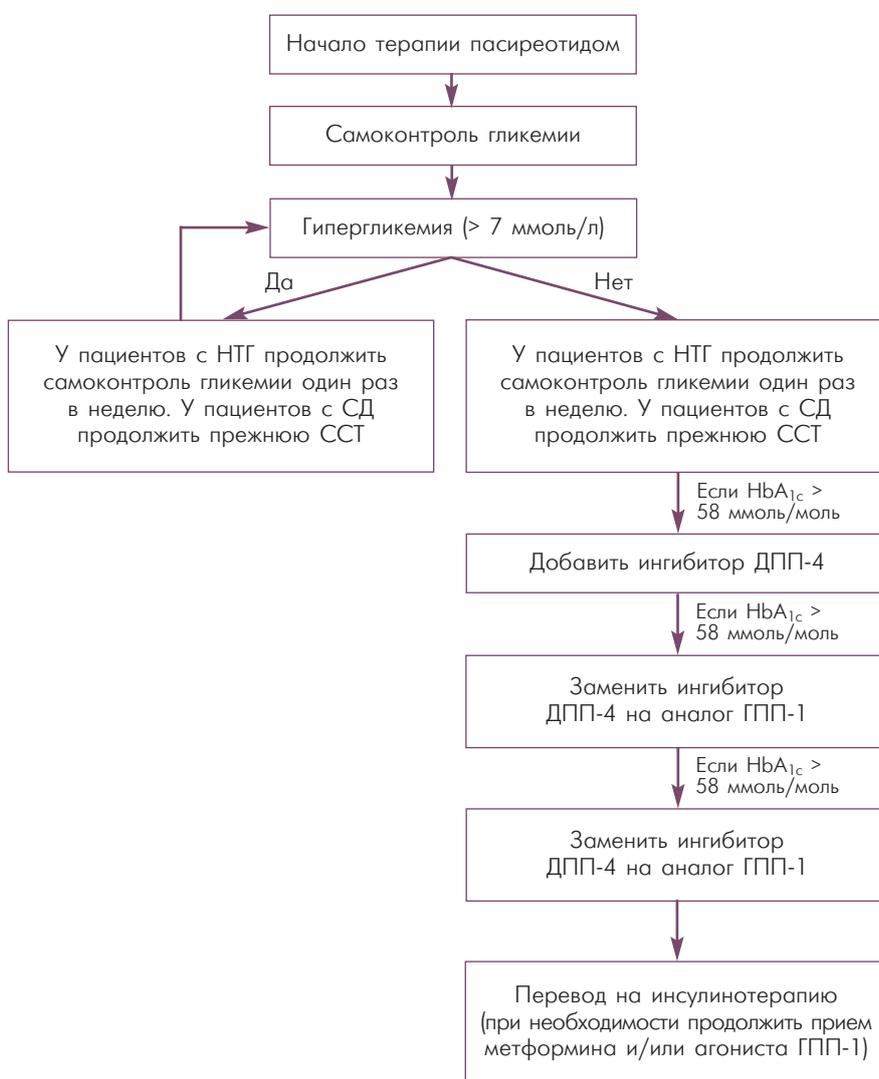


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с пасиреотид-индуцированной гипергликемией. У пациентов с инсулинопотребным СД при неудовлетворительном гликемическом контроле или $HbA_{1c} > 58$ ммоль/моль к терапии необходимо добавить ингибитор ДПП-4 или агонист рецепторов ГПП-1.

При НТГ в первую неделю терапии пасиреотидом контроль тощачковой гликемии проводится ежедневно, при СД — контроль гликемии 6 раз в день. ГПП — глюкагоноподобный пептид, НТГ — нарушенная толерантность к гликемии, ДПП — дипептидилпептидаза

тельства, невозможность проведения операции, рецидив БК, период ожидания развития эффекта после радиотерапии. Пасиреотид является новым аналогом соматостатина, связывающимся почти со всеми подтипами SSTR, который показан для лечения взрослых пациентов с БК. При использовании пасиреотида в виде монотерапии (600–900 мкг два раза в день) эффекта удается достичь у 30 % пациентов. При его комбинации с другими препаратами, снижающими синтез АКТГ или блокирующими синтез кортизола, снижения уровня кортизола или его нормализации удается достичь практически у всех пациентов. Основным побочным эффектом пасиреотида является гипергликемия, которая поддается контролю с помощью препаратов инкретинового ряда.

Таким образом, пасиреотид может рассматриваться как препарат выбора у пациентов с БК легкой или средней степени тяжести с нормальным или незначительно нарушенным метаболизмом глюкозы.

Литература

- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (5): 1526–1540.
- Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art // *Endocrine.* 2014; 47 (1): 9–20.
- Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis // *Ann Intern Med.* 2007; 147 (8): 541–548.
- Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (10): 3467–3475.
- Ceccato F, Antonelli G, Barbot M, et al. The diagnostic performance of urinary free cortisol is better than the cortisol: cortisone ratio in detecting de novo Cushing's syndrome: the use of a LC-MS/MS method in routine clinical practice // *Eur J Endocrinol.* 2014; 171 (1): 1–7.
- Ceccato F, Barbot M, Zilio M, et al. Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, and adrenal insufficiency // *Eur J Endocrinol.* 2013; 169 (1): 31–36.
- Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (9): 3121–3131.
- Colao A, De Block C, Gaztambide MS, Kumar S, Seufert J, Casanueva FF. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations // *Pituitary.* 2014; 17 (2): 180–186.
- Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease // *N Engl J Med.* 2012; 366 (10): 914–924.
- Dimopoulou C, Schopohl J, Rachinger W, et al. Long-term remission and recurrence rates after first and second transphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region // *Eur J Endocrinol.* 2014; 170 (2): 283–292.
- Barbot M, Albiger N, Koutroumpis S, et al. Predicting late recurrence in surgically treated patients with Cushing's disease // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79 (3): 394–401.
- Nieman LK. Update in the medical therapy of Cushing's disease // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20 (4): 330–334.
- Gadelha MR, Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80 (1): 1–12.
- Devin JK, Allen GS, Cmelak AJ, Duggan DM, Blevins LS. The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease // *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004; 82 (5–6): 254–262.
- Losa M, Picozzi P, Redaelli MG, Laurenzi A, Mortini P. Pituitary radiotherapy for Cushing's disease // *Neuroendocrinology.* 2010; 92 (suppl 1): 107–110.
- Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency // *J Intern Med.* 2014; 275 (2): 104–115.
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (7): 2454–2462.
- Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease // *Eur J Endocrinol.* 2008; 158 (1): 91–99.
- Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, et al. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease // *Pituitary.* 2010; 13 (2): 123–129.
- Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (9): 2796–2804.
- Barbot M, Albiger N, Ceccato F, et al. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment. Should we start with cabergoline or ketoconazole? // *Pituitary.* 2014; 17 (2): 109–117.
- Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, et al. LCI699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (4): 1375–1383.
- Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (5): 1623–1630.
- Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (1): 223–230.
- Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease // *Eur J Endocrinol.* 2010; 163 (5): 709–716.
- Pecori Giraldi F, Scaroni C, Arvat E, et al. Effect of protracted treatment with rosiglitazone, a PPAR γ agonist, in patients with Cushing's disease // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64 (2): 219–224.
- Occhi G, Albiger N, Berlucchi S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the human pituitary gland: expression and splicing pattern in adenomas versus normal pituitary // *J Neuroendocrinol.* 2007; 19 (7): 552–559.
- Dang CN, Trainer P. Pharmacological management of Cushing's syndrome: an update // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51 (8): 1339–1348.
- Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, Andrioli M, et al. Potential role for retinoic acid in patients with Cushing's disease // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (10): 3577–3583.
- Occhi G, Regazzo D, Albiger NM, et al. Activation of the dopamine receptor type-2 (DRD2) promoter by 9-cis retinoic acid in a cellular model of Cushing's disease mediates the inhibition of cell proliferation and ACTH secretion without a complete corticotroph-to-melanotroph transdifferentiation // *Endocrinology.* 2014; 155 (9): 3538–3549.
- Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand and somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (1): 115–122.
- Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile // *Eur J Endocrinol.* 2002; 146 (5): 707–716.
- Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas // *J Mol Endocrinol.* 2014; 52 (3): R223–R240.
- Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly // *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (4): 243–248.
- Wolin EM, Hu K, Hughes G, Bouillaud E, Giannone V, Resendiz KH. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a long-acting release (LAR) formulation of pasireotide (SOM230) in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: results from a randomized, multicenter, open-label, phase I study // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 72 (2): 387–395.
- van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, et al. Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289 (2): E278–E287.
- Golor G, Hu K, Ruffin M, et al. A first-in-man study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of pasireotide (SOM230), a multireceptor-targeted somatostatin analog, in healthy volunteers // *Drug Des Dev Ther.* 2012; 6: 71–79.
- Mackenzie Feder J, Bourdeau I, Vallette S, Beauregard H, Ste-Marie LG, Lacroix A. Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: a single-centre experience with 5-year extension of phase III Trial // *Pituitary.* Epub 2013 Nov 28.
- Trementino L, Cardinaletti M, Conettoni C, Marcelli G, Boscaro M, Arnaldi G. Up-to 5-year efficacy of pasireotide in a patient with Cushing's disease and pre-existing diabetes: literature review and clinical practice considerations // *Pituitary.* Epub 2014 Jun 21.
- Trementino L, Cardinaletti M, Conettoni C, et al. Salivary cortisol is a useful tool to assess the early response to pasireotide in patients with Cushing's disease // *Pituitary.* Epub 2014 Jan 31.
- Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, et al. Pasireotide B2305 Study Group. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81 (3): 408–417.
- Badia X, Valassi E, Roset M, Webb SM. Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? // *Pituitary.* 2014; 17 (2): 187–195.
- Webb SM, Badia X, Barahona MJ, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire // *Eur J Endocrinol.* 2008; 158 (5): 623–630.
- Webb SM, Ware JE, Forsythe A, et al. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease // *Eur J Endocrinol.* 2014; 171 (1): 89–98.
- Feeders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease // *N Engl J Med.* 2010; 362 (19): 1846–1848.
- Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects // *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22 (12): 499–506.
- Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Resendiz K, Darstein C, Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study // *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103 (3): 458–465.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* 2012; 35 (6): 1364–1379.
- Petersenn S, Bollerslev J, Arafat AM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of pasireotide LAR in patients with acromegaly: A randomized, multicenter, open-label, phase I study // *J Clin Pharmacol.* 2014; 54 (11): 1308–1317.
- Dietrich H, Hu K, Ruffin M, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of a single dose of pasireotide long-acting release in healthy volunteers: a single-center Phase I study // *Eur J Endocrinol.* 2012; 166 (5): 821–828.