

# Октреотид, 40 лет спустя

Расширенный реферат статьи Lamberts S.W.J, Hofland L.J. Octreotid, 40 years later // European Journal of Endocrinology 2019; 181: R173–183 <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0074>

Реферат подготовлен И.В. Полубаяриновой.

На протяжении 40 лет с момента разработки октреотид остается лекарственным препаратом, широко применяемым при лечении акромегалии, а также нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. За это время появилось очень мало новых подходов к лечению, которые могли бы конкурировать по эффективности с этим препаратом. В обзоре обсуждается ряд аспектов 40-летнего клинического применения октреотида, включая использование меченных радиоактивным изотопом форм пептида.

## Введение

Пептид, оказывающий супрессивный эффект на секрецию гормона роста (ГР) гипофизом, был случайно обнаружен в гипоталамусе крыс в ходе исследований распределения рилизинг-фактора гормона роста [1]. Этот пептидный гормон, впоследствии получивший название соматостатин, оказывает ингибирующее влияние на целый ряд физиологических процессов, включая секрецию гормонов гипофиза и секреторную активность клеток поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта [2, 3]. Биологические эффекты соматостатина реализуются путем взаимодействия со специфическими соматостатиновыми рецепторами (pSST), которые экспрессируются на клетках-мишенях. Выявлено пять подтипов этих рецепторов (pSST 1-5), функциональная активность каждого из которых опосредована определенным сигнальным путем [4, 5]. С клинической точки зрения наиболее значимую роль играют 2-й и 5-й подтипы рецепторов.

Соматостатин оказывает биологическое действие на различные органы и системы организма как нейротормон, нейротрансмиттер или как местный фактор, действующий через аутокринные или паракринные механизмы. В своей нобелевской лекции Р. Гиллемин обобщил ряд потенциальных проблем, которые могут возникнуть в ходе его клинического применения [7]: исходя из его способности ингибировать такое разнообразие физиологических процессов, он пред-

сказал, что соматостатин может иметь терапевтическую ценность в условиях гиперфункции упомянутых выше систем органов. Тем не менее множественные одновременные эффекты фармакологических концентраций соматостатина в различных органах, необходимость его внутривенного введения, короткое время полужизни в кровотоке, а также развивающаяся после его инфузии гиперсекреция гормонов значительно ослабили первоначальное воодушевление по поводу его клинического применения. С 1978 г. ряд фармацевтических

компаний начали программы по синтезу аналогов соматостатина длительного действия.

Октреотид (SMS 201-995) был одним из первых биологически стабильных синтезированных аналогов соматостатина. Он обладает более длительным временем полужизни в кровотоке, чем соматостатин, и высоким сродством ко 2-му подтипу pSST [9]. Структуры нативного соматостатина и октреотида представлены на **рис. 1**. У пациентов с акромегалией вводимый подкожно октреотид подавлял секрецию ГР без его последующей

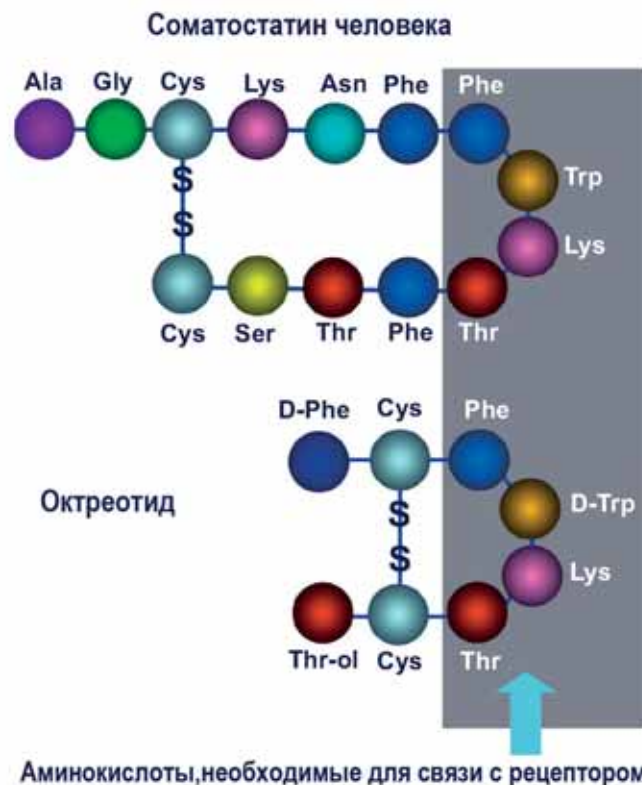


Рис. 1. Структура нативного соматостатина-14 и октреотида

реактивной гиперсекреции, как в случае нативного соматостатина [10]. Пролонгированная форма октреотида (Октреотид-ЛАР) для внутримышечного введения была внедрена в клиническую практику значительно позже.

Ланреотид, другой метаболически стабильный аналог соматостатина, обладающий аналогичным высокоаффинным профилем связывания со 2-м подтипом рССТ (11), был создан вскоре после октреотида. В настоящее время ланреотид доступен в форме вводимого подкожно препарата пролонгированного высвобождения (Ланреотид-Аутогель). Октреотид и ланреотид обладают очень сходными характеристиками как в отношении переносимости, так и эффективности (см. ниже).

### Побочные эффекты

К наиболее частым побочным эффектам октреотида относятся тошнота, спастические боли в животе, диарея, метеоризм и нарушенная абсорбция жира [12]. Развитие симптомов наблюдается в течение первых часов после введения препарата, их интенсивность является дозозависимой, и самостоятельное разрешение побочных эффектов при непрерывном применении октреотида отмечается в течение 7–14 дней. Возникновение таких нежелательных явлений определяется физиологическим действием соматостатина на желудочно-кишечный тракт и экзокринную часть поджелудочной железы [2, 3]. Спонтанное разрешение симптомов предполагает адаптацию/десенсибилизацию/тахифилаксию желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы к эффектам октреотида. Действительно, после 7 дней введения октреотида здоровым добровольцам исходные дозозависимые эффекты подавления секреции желудочной кислоты, амилазы, трипсина и липазы уменьшаются, а впоследствии и вовсе исчезают [13, 14]. Кроме того, терапия октреотидом может привести к изменению состава желчи и снижению сократимости желчного пузыря [15]. Примерно у трети пациентов с акромегалией

развивается билиарный сладж, или камни желчного пузыря, однако клиническая симптоматика желчнокаменной болезни наблюдается только у 1 % пациентов в течение года терапии [12]. Октреотид угнетает секрецию ГР, инсулина и глюкагона у здорового человека, а также замедляет всасывание углеводов. В первые дни введения препарата наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе. Однако через неделю развивается адап-

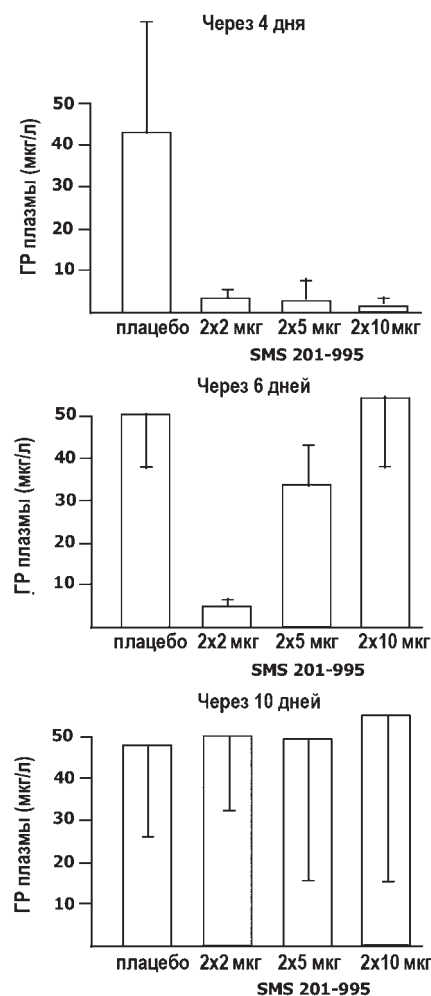
тация, и при длительном приеме октреотид не влияет на гомеостаз глюкозы у здоровых людей, в то время как влияние на секрецию ГР и уровни ИФР-1 остается неизменным. Пример быстрой адаптации исходного супрессивного эффекта октреотида на нормальную секрецию гормона роста у крыс представлен на рис. 2.

Быстрая адаптация этих начальных эффектов октреотида к ряду физиологических функций в различных системах органов в конечном итоге привела к разочарованию в отношении его потенциального клинического применения при ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, а также сахарном диабете. Нестойкое подавление октреотидом выработки панкреатических ферментов оказалось столь кратковременным, что его использование не привело к улучшению исходов при плановых операциях на поджелудочной железе или при свищах поджелудочной железы. Сходным образом при секреторной диарее, кишечных свищах, для метаболического контроля и профилактики хронических осложнений сахарного диабета, при (неонатальной) гипогликемии, незидиобластозе и при профилактике высокорослости длительная терапия октреотидом не смогла показать или продемонстрировала лишь кратковременный (в течение нескольких дней) нестойкий положительный эффект [12, 16].

Только при стартовой терапии острого кровотечения из варикозно расширенных вен октреотид временно снижает артериальное давление в сосудах брюшной полости, улучшая тем самым исход у этих пациентов [17].

### Акромегалия

Внедрение октреотида в клиническую практику лечения акромегалии имело колоссальное значение для большинства пациентов: заметное облегчение симптомов наблюдается уже вскоре после начала терапии - например, головные боли, чрезмерная потливость, парестезии и синдром карпального канала улучшаются наряду



**Рис. 2.** Влияние ежедневного двукратного подкожного введения октреотида (SMS 201-995) или пlaceбо на циркулирующие уровни гормона роста у здоровых самок крыс в течение 4 (верхняя панель), 6 (средняя панель) или 10 (нижняя панель) дней. Взятие крови проводилось через 30 минут после последней инъекции; n = 8 животных в группе; значения представляют собой среднее ± СОС (стандартная ошибка среднего). Адаптировано из источника [52]

с общим качеством жизни [12, 18, 19]. Кроме того, длительная терапия аналогами соматостатина оказывает благотворное влияние и на ассоциированные сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые и дыхательные расстройства (храп, ночное апноэ).

Доказано, что ранняя диагностика и своевременная нормализация уровней ГР/ИФР-1 приводит к снижению повышенного риска смертности при акромегалии [20, 21]. Однако нет достоверных данных о том, какую роль в данном случае играет фармакотерапия акромегалии.

Самая первая доступная форма октреотида для подкожного введения снижала уровни ГР и ИФР-1 у большинства пациентов [18, 19, 22], однако ежемесячно вводимый препарат длительного действия, Октреотид-ЛАР, продемонстрировал сходное или даже более выраженное влияние на уровень ГР/ИФР-1 [23]. Следует отметить, что Октреотид-ЛАР и Ланреотид-Аутогель обладают сопоставимым профилем эффективности [24, 25]. По данным проведенных исследований известно, что уровень ГР достигает целевых значений у 57 %, а уровень ИФР-1 - у 67 % пациентов.

Однако в исследованиях отмечались значимые различия показателей биохимического ответа на терапию. По данным Colaо и соавт. [26], для Октреотида-ЛАР частота ответа на лечение была в диапазоне от 17 до 86 %. На столь обширный разброс результатов могло оказать влияние множество факторов, включая неоднородность популяции пациентов с точки зрения размера опухоли, возраста, включения в исследование пациентов с исходной высокой степенью чувствительности к препарату и предшествующее медикаментозное лечение. Другая проблема заключается в различии биохимических целей между исследованиями, отсутствию стандартизации анализа ГР и ИФР-1, но важно то, что в последние годы биохимические конечные точки терапии стали более строгими в требовании по нормализации скорректированных по возрасту средних уровней как ГР,

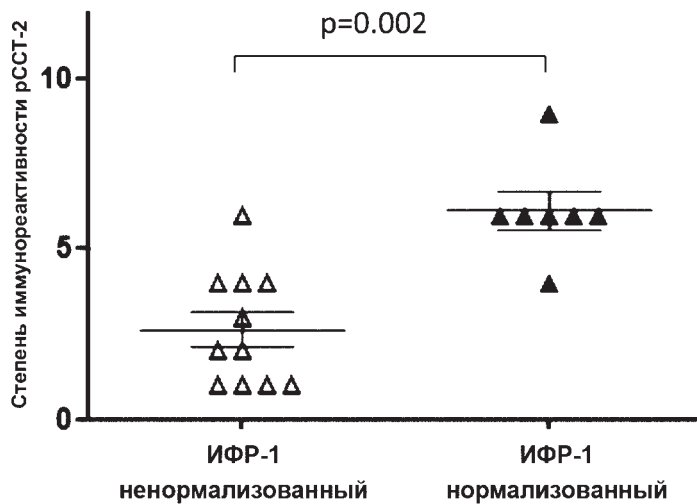
так и ИФР-1 [27]. В проспективных исследованиях с использованием строгих составных биохимических конечных точек для оценки пациентов, ранее не получавших терапию и предварительно не отобранных по чувствительности к предшествующей терапии соматостатином, частота ответов на лечение варьировала в пределах от 17 до 37 %.

Другим клинически значимым эффектом терапии аналогом соматостатина при акромегалии является уменьшение размера опухоли у двух третей пациентов [27]. Сокращение опухолевого объема обычно развивалось в течение трех месяцев, достигая максимума через 6–12 месяцев, и сохранялось на протяжении всего лечения. Следует отметить, что проводимая терапия не оказывала влияния на функциональное состояние передней (остальной ее части) и задней долей гипофиза.

Ускользание от эффекта терапии октреотидом развивается крайне редко: если в ходе лечения секретирующей ГР аденомы гипофиза происходит снижение уровня ГР и уменьшение размеров опухоли, следует ожидать сохранения данного эффекта на протяжении всего времени наблюдения. Прекращение терапии октреотидом в большинстве случаев приводит к медленному росту выработки ГР, увеличению размера опухоли, появлению клинических проявлений акромегалии. Эти изменения могут занять несколько месяцев. У небольшого числа пациентов может наблюдаться длительная биохимическая ремиссия после прекращения лечения аналогом соматостатина. Механизм данного явления остается неясным. За время течения заболевания может произойти спонтанное кровоизлияние в ткани опухоли.

Патофизиологическое объяснение эффектов октреотида было получено в основном из исследований *in vitro* на удаленной в ходе трансфеноидальной аденомэктомии опухолевой ткани у пациентов с акромегалией [9, 28]: количество рССТ-2 на клетках секретирующих ГР аденом гипофиза прямо корре-

лировало со степенью снижения уровня ГР и ИФР-1 *in vivo* в ответ на терапию октреотидом [29, 30]. Опухоли с низкой экспрессией рССТ-2 демонстрировали плохой ответ на лечение (рис. 3). Тем не менее экспрессия рССТ-2 оказалась не единственным определяющим фактором ответа на терапию октреотидом. Реакция на лечение октреотидом и ланреотидом также была ассоциирована с клеточным Е-кадгеринном, бета-аррестинном 1 и филамином-А [31–33]. Механизм действия октреотида на аденомы гипофиза включает не только развивающееся сразу подавляющее влияние на секрецию гормона роста, но впоследствии и уменьшение синтеза гормона. Соматостатин, по-видимому, не оказывает ингибирующего влияния на экспрессию мРНК ГР в первичных культурах аденом гипофиза человека, секретирующих ГР [34]. С другой стороны, в аденомах пациентов с акромегалией, получавших лечение октреотидом, уровни мРНК ГР были значимо ниже по сравнению с аденомами пациентов, у которых терапия не проводилась [35]. Кроме того, подавление октреотидом высвобождения ГР в соматотропинах связано с накоплением лизосом, что позволяет предположить, что октреотид индуцирует увеличение лизосомальной деградации накопленного гормона [36]. В конечном итоге это приводит к сокращению синтеза и запасания ГР и связанных с этим внутриклеточных компонентов. Однако данный эффект, вероятно, не включает в себя важный противоопухолевый компонент, что отражается в восстановлении секреции ГР и обратном увеличении размера опухоли после прекращения введения октреотида. Механизм, который определяет долговременное влияние октреотида на секрецию ГР и размер опухоли без эффекта ускользания/адаптации/десенсibilизации/ тахифилаксии, может включать различие в интернализации и повторном появлении пептидного рецепторного комплекса на клеточной мембране и/или различие во внутриклеточных механизмах, участвующих в процессах



**Рис. 3.** Пациенты, которые достигли нормализации уровня ИФР-1 после адъювантной терапии октреотидом длительного действия (Октреотид-ЛАР), демонстрировали более высокую иммунореактивность рССТ-2А (количественно определяемую по шкале иммунореактивности) по сравнению с группой без нормализации уровня ИФР-1 ( $p = 0,002$ ;  $n = 18$ ).  
Адаптировано из источника [29]

десенсibilизации, между клеткой аденомы и рССТ-2 в нормальных органах-мишенях [9].

### ТТГ-секретирующие аденомы

Большинство аденом гипофиза, секретирующих ТТГ, экспрессируют рССТ-2 и отвечают на октреотид подавлением высвобождения гормона и контролем роста опухоли, а также клиническим улучшением [37, 38].

### Желудочно-кишечные и панкреатические нейроэндокринные опухоли

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖЖ) сохраняют многие характеристики нейроэндокринных клеток кишечника и эндокринной части поджелудочной железы, из которых они происходят: более 80 % этих опухолей экспрессируют рССТ-2 [39, 40]. Большинство из них — это медленно растущие злокачественные опухоли, которые уже имеют метастазы к моменту постановки диагноза.

Их клинические проявления часто связаны с гормональной гиперсекрецией.

Октреотид сдерживает диарею и приступы приливов, вызванные гиперсекрецией серотонина и тахикининов, у 70–90 % пациентов с карциноидом [41], в то же время он уменьшает обезвоживание, гипокалиемический алкалоз, диарею, образование пептических язв, частоту приступов гипогликемии и некролитические поражения кожи у 50–80 % пациентов с эндокринными опухолями поджелудочной железы, секретирующими vasoактивный кишечный полипептид, гастрин, инсулин и глюкагон соответственно [12, 42]. Непосредственное влияние терапии аналогами соматостатина на качество жизни в большинстве случаев паразитально.

С самого начала клинического применения октреотида в середине 1980-х гг. предполагалось, что это лечение может повысить выживаемость пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖЖ. Такой эффект можно объяснить, с одной стороны, клиническим улучшением у многих этих пациентов в период снижения гормональной гиперсекреции. С другой стороны, было проведено много экспериментальных иссле-

дований, в основном из группы Schally, предполагающих наличие прямых противоопухолевых эффектов терапии аналогом соматостатина [43, 44].

Два крупных клинических исследования действительно продемонстрировали прямой противоопухолевый эффект Октреотида-ЛАР (исследование PROMID) и Ланреотида-Аутогель (исследование Clarinet) у пациентов с высоко дифференцированными метастатическими НЭО ЖКТ и ПЖЖ [45, 46]: в первом исследовании введение октреотида приводило к задержке прогрессирования опухоли от 6 до 14,3 месяцев, в то время как в другом исследовании применение ланреотида в течение двух лет повысило медиану выживаемости без прогрессирования до 65,1 % против 33,0 % в группе плацебо. В этих исследованиях оценивалось прогрессирование роста опухоли, в то время как о потенциальном сокращении числа пациентов не сообщалось.

Предполагается, что молекулярная основа антипролиферативного действия октреотида/ланреотида в НЭО ЖКТ и ПЖЖ состоит в их взаимодействии с рССТ-2 на опухолевых клетках, активирующем внутриклеточные сигнальные пути, которые прямо или косвенно влияют на клеточный цикл [47], апоптоз [48] и/или ангиогенез [49].

У пациентов с неоперабельными метастатическими НЭО ЖКТ и ПЖЖ, на клетках которых присутствует 2-й подтип соматостатиновых рецепторов (см. ниже), первичное долгосрочное лечение октреотидом/ланреотидом является терапией выбора, учитывая немедленное клиническое улучшение и доказанный противоопухолевый эффект терапии аналогами соматостатина.

Однако основной проблемой терапии аналогами соматостатина у этих пациентов является то, что в конечном итоге развивается снижение и затем потеря контроля над секреторной активностью и ростом опухоли [50, 51]. Первоначально этот эффект может быть преодолен путем увеличения дозы октрео-

тида/ланреотида. Ускользание от эффекта терапии, по-видимому, не связано с преходящим уменьшением числа и ослаблением реакции рССТ-2 на опухолевых клетках, поскольку чувствительность не восстанавливается после временной отмены терапии [52]. Эта потеря чувствительности, вероятнее всего, изначально связана с утратой связи между пептидным рецепторным комплексом и его внутриклеточной сигнальной системой, но в конечном итоге появляются клоны опухолевых клеток, у которых отсутствует рССТ-2 [9].

### Визуализация 2-го подтипа рецепторов соматостатина *in vivo*

Высокая плотность 2-го подтипа рецепторов ССТ (рССТ-2) на клетках нейроэндокринных опухолей человека, продемонстрированная *in vitro* автордиографией с использованием  $^{125}\text{I}$ -Тур3-октреотида [39, 40], а также ингибирующее действие октреотида на секрецию гормонов в них позволяет предположить возможность визуализации таких опухолей *in vivo* у пациентов после введения Тур3-октреотида, связанного с  $^{123}\text{I}$  [53]. Сканирование с  $^{123}\text{I}$ -Тур3-октреотидом выявило локализацию первичных опухолей и их метастазов у 38 из 42 пациентов с карциноидами, опухолями островковых клеток и парагангиомами [54]. У части этих пациентов хирургически удаленные опухоли были впоследствии исследованы *in vitro*, а также были проведены предоперационные гормональные исследования с октреотидом. Существует тесная прямая зависимость между наличием рССТ-2 на этих опухолях *in vitro*, гормональным ответом до операции и визуализацией этих опухолей *in vivo* [55]. Из-за технических и практических недостатков использования  $^{123}\text{I}$  была создана альтернатива путем соединения спейсера (ДТПК, диэтилентриаминпентауксусная кислота) с октреотидом, в результате чего образуется соединение, которое эффективно связывается с  $^{111}\text{In}$  Индием [56].

Внедрение сцинтиграфии с  $^{111}\text{In}$ -ДТПК-октреотидом у пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖЖ коренным образом изменило диагностический и терапевтический подход к ним [53–55, 57, 58]: 80–100 % этих опухолей экспрессируют на момент постановки диагноза рССТ-2, что позволяет визуализировать первичный очаг, а также ранее неизвестные метастазы. Визуализация рССТ имеет большую чувствительность, чем обычные способы визуализации, у 60–90 % пациентов. Единовременная визуализация всего тела для выявления отдаленных метастазов привела к изменениям тактики ведения в 25–50 % случаев. Сцинтиграфия рССТ позволяет визуализировать метастазы НЭО ЖКТ и ПЖЖ размером менее 1 см в 50 % случаев, но результаты сильно зависят от степени дифференцировки, поскольку низкодифференцированные опухоли часто либо не экспрессируют рССТ-2, либо демонстрируют низкую плотность. Положительное ССТ-сканирование позволяет определить, является ли пациент кандидатом на ССТ-2 направленную радиотерапию (см. ниже). Недавно с введением ПЭТ-визуализации была разработана молекулярная визуализация с мечеными  $^{68}\text{Ga}$  аналогами соматостатина; это новое соединение обеспечивает еще большее пространственное разрешение, чем  $^{111}\text{In}$ -ДТПК-октреотид [59].

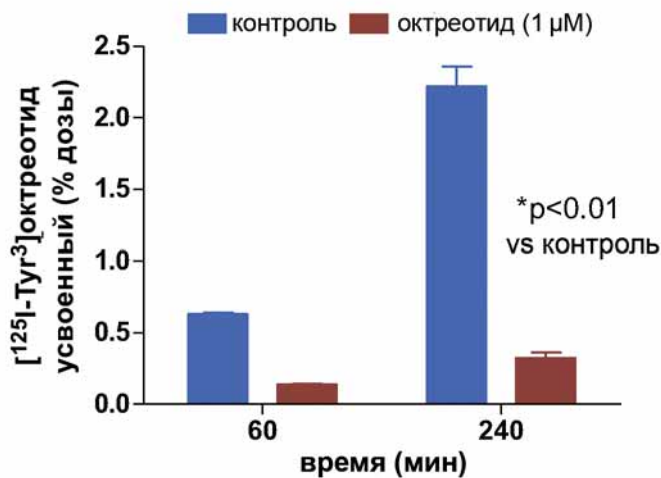
Внедрение в клиническую практику сцинтиграфии рССТ расширило знания о распределении рецепторов соматостатина при заболеваниях человека [52, 54, 57]. Помимо большинства НЭО ЖКТ и ПЖЖ, многие другие нейроэндокринные опухоли экспрессируют достаточно рССТ для визуализации их первичного расположения, а также метастазов: к ним относятся парагангиомы, феохромоцитомы, медуллярный рак щитовидной железы и мелкоклеточный рак легких. Ряд аденокарцином, происходящих из молочной железы, почек, толстой кишки, яичника и других органов, содержат расщепленные нейроэндокринные клетки, экспрессирующие рССТ-2 в различной степени, что позво-

ляет визуализировать их *in vivo*. Также могут быть визуализированы опухоли, происходящие из других тканей, которые обычно экспрессируют рССТ, таких как паутинная и мягкая мозговые оболочки (менингиомы), глиа (хорошо дифференцированные астроцитомы), лимфоциты (злокачественные лимфомы). Наконец, было продемонстрировано, что кластеры активированных иммунных клеток в гранулемах (при саркоидозе, туберкулезе и ревматоидном артрите) можно визуализировать *in vivo* [52, 54, 57]. На сегодняшний день знания о патофизиологической роли экспрессии рССТ-2 ограничены.

Визуализация рССТ при таком разнообразии патологических процессов оказалась неожиданной. Было доказано, что чувствительность и специфичность визуализации рССТ чрезвычайно высоки: действительно, при всех упомянутых выше состояниях присутствие рССТ на визуализированных тканях было подтверждено *in vitro*. Однако следует понимать, что специфичность визуализации рССТ для НЭО ЖКТ и ПЖЖ невысока: у такого пациента следует сохранять бдительность в отношении того, действительно ли эта рССТ-2-положительная локализация представляет собой НЭО ЖКТ/ПЖЖ, а не, например, ранее неизвестную менингиому, саркоидоз или ревматоидный артрит.

### Адресная радиотерапия с использованием соматостатина

Ранее проведенные исследования показали, что воздействие [ $^{125}\text{I}$ -Тур3] октреотида на культуру ССТ-2-позитивных опухолевых клеток человека приводило к зависящему от дозы и времени специфическому поглощению и сохранению радиоактивности в этих опухолевых клетках (рис. 4) [60, 61]. Кроме того, в исследованиях на животных, изучавших крыс с опухолями, экспрессирующими рССТ-2, было продемонстрировано, что такая интернализация и удержание происходят *in vivo*, тогда как не-



**Рис. 4.** Зависимое от времени повышенное поглощение [<sup>125</sup>I-Tyr3] октреотида клетками карциноида человека. Значения представляют уровень поглощения, выраженный в процентах от добавленной дозы [<sup>125</sup>I-Tyr3] октреотида, в отсутствие и в присутствии избытка (1 мкМ) немеченого октреотида для определения неспецифической интернализации. Адаптировано из источника [60]

связанный лиганд соматостатина быстро выводится через почки: это приводит к высокому градиенту между радиоактивностью в крови и опухолевой ткани [56].

В течение последних 25 лет шаг за шагом развивалось использование терапии мечеными радиоактивным изотопом аналогами соматостатина для лечения поздних стадий хорошо дифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖЖ [62]. Первоначально полученная эффективность основывалась на использовании очень высоких доз <sup>111</sup>In-ДТПК-октреотида. Впоследствии были получены более многообещающие результаты с <sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3 октреотидом и <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3 октреотидом. В конце концов было обнаружено, что <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-октреотат является соединением с самым высоким сродством к рССТ-2. Лютеций-177 является бета- и гамма-излучающим радионуклидом с максимальным пробегом частиц 2 мм и периодом полураспада 160 часов. В многонациональном многоцентровом исследовании с участием 229 пациентов с высокодифференцированными метастатическими нейроэндокринными опухолями средней кишки 113 участника получали только

октреотид-ЛАР (60 мг в месяц), а 116 пациентов получали ту же дозу октреотида-ЛАР один раз в месяц вместе с четырьмя инфузиями [<sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3] октреотата (7,4 ГБк с интервалами в 8 недель). Лечение соединением с <sup>177</sup>Lu привело к более длительной выживаемости без прогрессирования заболевания: через 20 месяцев 65 % против 10,8 % в группе, получавшей только высокую дозу октреотид-ЛАР, при этом также повысилась общая выживаемость (14 против 26 смертей). Токсичность и побочные эффекты были ограничены [63]. Терапия [<sup>177</sup>Lu-DOTA, Tyr3] октреотатом для пациентов с НЭО недавно получила одобрение ЕМА и FDA.

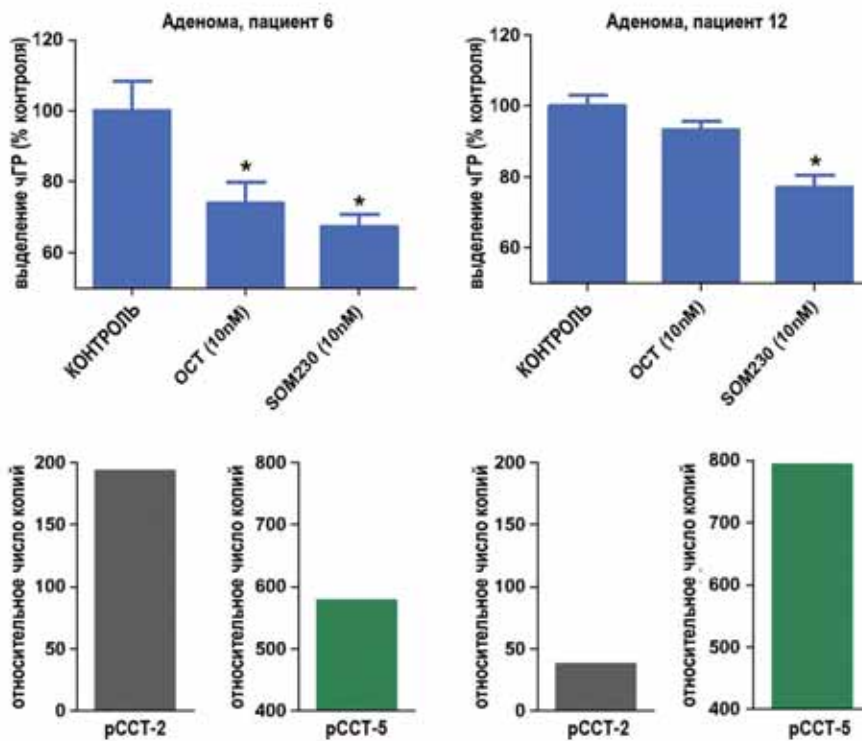
**Подтип 5-го рецептора соматостатина (рССТ-5)**  
рССТ-5 экспрессируется во многих органах и тканях человеческого организма, включая переднюю долю гипофиза, эндокринные клетки кишечника и поджелудочной железы. В патологии человека этот подтип рецепторов имеет наибольшее клиническое значение при аденомах гипофиза, секретирующих гормон роста и АКГ [64, 65], в то время как его присутствие в НЭО ЖКТ и ПЖЖ является низким [65].

Пасиреотид является мультирецепторным аналогом соматостатина, который при сравнении с октреотидом обладает более низкой аффинностью к рССТ-2, но при этом в 40 раз большим сродством к рССТ-5 [66]. Кортикотропиномы преимущественно экспрессируют рССТ-5 [67, 68], и секреция АКГ полученными при трансфеноидальной аденомэктомии культивированными опухолевыми клетками подавляется пасиреотидом в наномолярных концентрациях в 60 % случаев [69]. В многоцентровом исследовании пасиреотид (600 мкг (82 пациента) или 900 мкг (80 пациентов) два раза в день) приводил к нормализации уровня свободного кортизола в моче у 15 и 25 % пациентов с болезнью Кушинга соответственно [70].

В ранее проведенных исследованиях лаборатории Melmed было продемонстрировано, что рецепторы ССТ-5, экспрессируемые в ГР-продуцирующих опухолевых клетках, были функциональными: несколько новых химерных соединений, которые связывались с высокой аффинностью как с рССТ-2, так и с рССТ-5, подавляли ГР больше, чем при использовании только ССТ-2-специфичных препаратов [6, 71].

Van der Hoek и соавт. [72] сравнили влияние наномолярных концентраций октреотида и пасиреотида: в ряде соматотропином более высоко выраженная экспрессия мРНК рССТ-5 сопровождалась значимо большим подавлением ГР пасиреотидом (рис. 5). Действительно, как и ожидалось, сравнение эффекта длительного лечения октреотидом-ЛАР и пасиреотидом-ЛАР у пациентов с акромегалией показало, что большее количество пациентов достигли биохимической ремиссии с помощью пасиреотида [73].

Из доклинических данных стало очевидно, что введение пасиреотида молодым крысам полностью останавливает рост организма, в то время как уровни ИФР-1 остаются сниженными в течение длительного периода наблюдения [74]. Также в исследовании Feelders и соавт. [75] у пациентов с болезнью Кушинга отмечалось постепенное сниже-



**Рис. 5.** Данные *in vitro* двух пациентов с акромегалией, демонстрирующие преимущественное подавление секреции ГР пасиреотидом *in vitro* в культуре клеток с высокой экспрессией pCCT-5 по сравнению с экспрессией pCCT-2 (пациент 12). Сравнение экспрессии pCCT-2 и pCCT-5 в ГР-секретирующей ткани аденомы гипофиза пациента 6 (внизу слева) и пациента 12 (внизу справа). Влияние октреотида (10 нМ) и пасиреотида (10 нМ) на секрецию гормона роста в культивированных клетках аденомы гипофиза от пациента 6 (вверху слева) и пациента 12 (вверху справа).  
Адаптировано из источника [72]

ние уровня ИФР-1 на фоне введения пасиреотида с достижением значений ниже нижней границы нормального диапазона у 9 из 17 пациентов через 80 дней [75].

Во всех клинических исследованиях уже после первого введения пасиреотид вызывал ухудшение метаболизма глюкозы без последующего улучшения при продолжении приема препарата. Приблизительно у 40 % пациентов с болезнью Кушинга была диагностирована гипергликемия во время лечения пасиреотидом, в то время как у 18 % развился сахарный диабет, несмотря на ожидаемое улучшение толерантности к глюкозе в ответ на подавление гиперсекреции АКТГ/кортизола [70]. Пасиреотид вызывает нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет примерно у половины пациентов с акромегалией; в настоящее время нет

рекомендаций относительно того, какое место в терапии должен занимать этот препарат в сравнении с лечением только октреотидом/ланреотидом или в комбинации с антагонистом рецептора ГР.

### Октреотид, 40 лет спустя

На протяжении 40 лет с момента разработки октреотид остается лекарственным препаратом, широко применяемым при лечении акромегалии, а также нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. За это время появилось очень мало новых подходов к лечению, которые могли бы конкурировать по эффективности с этим препаратом. Как упоминалось ранее, октреотид и ланреотид имеют сходные профили эффективности и безопасности. Депо-формы пролонгированного действия обоих препаратов могут

быть взаимозаменяемы в клинической практике. Пероральная форма октреотида пока лишь готовится к клиническому применению [76]. Быстрая адаптация pCCT-2 на нормальных органах делает препарат очень безопасным и хорошо переносимым. При акромегалии октреотид быстро улучшает симптоматику и качество жизни, сокращает размер опухоли гипофиза в двух третях случаев без роста в течение длительного периода наблюдения; кроме того, функция гипофиза остается неизменной, но при этом ускользание от эффекта терапии не происходит. Количество пациентов, у которых октреотид в конечном итоге вызывает биохимическую ремиссию, зависит от того, насколько строго определены составные конечные точки. Добавление ежедневных или еженедельных инъекций антагониста рецептора ГР успешно в большинстве случаев [77]. Для пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖЖ введение в практику октреотида привело к значительному улучшению качества их жизни. Как было показано, помимо контроля гормональной гиперсекреции аналоги соматостатина также оказывали антипролиферативное действие, о чем свидетельствует задержка прогрессирования опухолевого роста и улучшение выживаемости. Хотя об этом не сообщается подробно, ряд пациентов с акромегалией к настоящему времени более 25 лет получают терапию с сохраняющейся эффективностью и без заметных побочных эффектов.

Визуализация pCCT-2 и нацеленная на них радиотерапия произвели революцию в диагностике и лечении пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖЖ: сканирование показывает локализацию первичной опухоли, а также часто их ранее неизвестные метастазы, в то же время положительные результаты сканирования служат предикторами чувствительности опухолевой ткани к октреотиду: это применимо как к лечению «холодными» аналогами соматостатина (подавление гормональной гиперсекреции и контроль роста опухоли), так и к нацеленной на pCCT-2 радио-

терапии (доказанное сокращение размеров опухоли и увеличение выживаемости). Основная проблема, требующая решения у пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖЖ, заключается в том, как оптимально использовать временное окно возможности экспрессии рССТ-2 на опухоли: при длительной терапии октреотидом в конечном итоге происходит потеря чувствительности с ускользанием от эффекта лечения. Этот эффект связан с потерей дифференцировки опухоли и соответствующей утратой экспрессии рССТ-2. Крайне важно определить у такого пациента оптимальный момент для проведения радиотерапии, направленной на рССТ-2. Кроме того, в зависимости от вида опухоли, у 10–50 % пациентов с НЭО новообразования не экспрессируют достаточного количества рССТ, чтобы быть подходящими для радиотерапии, нацеленной на рССТ-2 [78]. Предварительные исследования предполагают, что у некоторых пациентов будет возможно фармакологически управляемое транзитное повышение экспрессии рССТ-2 для усиления эффекта направленной радиотерапии [79]. ССТ-ориентированная радиотерапия является инновационным и практически осуществимым вектором развития в клинической медицине. На основе этой разработки в ядерной медицине развивается новая область исследований, называемая тераностикой [80], в которой успешным примером инновационного лечения является введение пациентам  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА (простат-специфического мембранного антигена) при раке предстательной железы с резистентными андрогенными рецепторами [81]. Оказалось, что физиология рССТ-5 отличается от рССТ-2: пасиреотид, соединение с аффинностью к рССТ-5 в 40 раз выше, чем у октреотида, вызывает у здоровых людей дефицит ГР/ИФР-1, а также клинически значимое нарушение метаболизма глюкозы. В отличие от рССТ-2, при активации рССТ-5 в нормальных органах, по-видимому, не происходит адаптации/десенсibilизации. Эти побочные эффекты значительно ограничивают приме-

нение специфичных в отношении рССТ-5 аналогов. Однако развивающаяся в течение нескольких дней на нормальных органах и тканях десенсibilизация рССТ-2 открыла возможность длительного применения октреотида без существенных побочных эффектов.

## Литература

1. Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone // *Science* 1973; 179: 77–79.
2. Reichlin S. Somatostatin (second of two parts) // *New England Journal of Medicine* 1983; 309: 1556–1563.
3. Reichlin S. Somatostatin. // *New England Journal of Medicine* 1983; 309: 1495–1501.
4. Patel YC, Srikant CB. Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr 1–5) // *Endocrinology* 1994; 135: 2814–2817.
5. Gunther T, Tulipano G, Dournaud P, Bousquet C, Csaba Z, Kreienkamp HJ, Lupp A, Korbonits M, Castano JP, Wester HJ et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin receptors: structure, function, ligands, and new nomenclature // *Pharmacological Reviews* 2018; 70: 763–835.
6. Shimon I, Taylor JE, Dong JZ, et al. Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures. Differential role of SSTR2 and SSTR5 for growth hormone, thyroid-stimulating hormone, and prolactin regulation // *Journal of Clinical Investigation* 1997; 99: 789–798.
7. Guillemin R. Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron // *Science* 1978; 202: 390–402.
8. Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al. SMS 201–995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action // *Life Sciences* 1982; 31: 1133–1140.
9. Hofland LJ & Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance // *Endocrine Reviews* 2003; 24: 28–47.
10. Lamberts SW, Oosterom R, Neufeld M & del Pozo E. The somatostatin analog SMS 201–995 induces long-acting inhibition of growth hormone secretion without rebound hypersecretion in acromegalic patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; 60: 1161–1165.
11. Hofland LJ, van Koetsveld PM, Waaijers M, et al. Relative potencies of the somatostatin analogs octreotide, BIM-23014, and RC-160 on the inhibition of hormone release by cultured human endocrine tumor cells and normal rat anterior pituitary cells // *Endocrinology* 1994; 134: 301–306.
12. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW & Hofland LJ. Octreotide // *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 246–254.
13. Creutzfeldt W, Lembcke B, et al. Effect of somatostatin analogue (SMS 201–995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans // *American Journal of Medicine* 1987; 82: 49–54.
14. Londong W, Angerer M, Kutz K, et al. Diminishing efficacy of octreotide (SMS 201–995) on gastric functions of healthy subjects during one-week administration // *Gastroenterology* 1989; 96: 713–722.
15. Moschetta A, Stolk MF, Rehfeld JF, et al. Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gall-bladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during Sandostatin LAR // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2001; 15: 181–185.
16. Harris AG, O'Dorisio TM, Woltering EA, et al. Consensus statement: octreotide dose titration in secretory diarrhea. Diarrhea Management Consensus Development Panel // *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40: 1464–1473.
17. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early variceal rebleeding // *Gastroenterology* 1990; 99: 1388–1395.
18. Vance ML & Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group // *Archives of Internal Medicine* 1991; 151: 1573–1578.
19. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study // *Annals of Internal Medicine* 1992; 117: 711–718.
20. Swearingen B, Barker 2nd FG, Katznelson L, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 3419–3426.
21. 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 // *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 89–95.
22. Lamberts SW, Uitterlinden P, Verschoor L, et al. Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201–995 // *New England Journal of Medicine* 1985; 313: 1576–1580.
23. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, et al. Long-acting somatostatin



- analog therapy of acromegaly: a meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 4465–4473.
24. Murray RD & Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 2957–2968.
  25. Carmichael JD, Bonert VS, Nuno M, Ly D & Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99: 1825–1833.
  26. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly // *Pituitary* 2016; 19: 235–247.
  27. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes // *Nature Reviews: Endocrinology* 2018; 14: 552–561.
  28. Lamberts SW. The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors // *Endocrine Reviews* 1988; 9: 417–436.
  29. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, et al. Immunoreactivity score using an anti-ss2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: E66–E71.
  30. Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1–5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR // *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 295–303.
  31. Fougner SL, Lekva T, Borota OC, et al. The expression of E-cadherin in somatotroph pituitary adenomas is related to tumor size, invasiveness, and somatostatin analog response // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 2334–2342.
  32. Gatto F, Biermasz NR, Feelders RA, et al. Low beta-arrestin expression correlates with the responsiveness to long-term somatostatin analog treatment in acromegaly // *European Journal of Endocrinology* 2016; 174: 651–662.
  33. Peverelli E, Giardino E, Treppiedi D, et al. Filamin A (FLNA) plays an essential role in somatostatin receptor 2 (SST2) signaling and stabilization after agonist stimulation in human and rat somatotroph tumor cells // *Endocrinology* 2014; 155: 2932–2941.
  34. Davis JR, Wilson EM, Vidal ME, et al. Regulation of growth hormone secretion and messenger ribonucleic acid accumulation in human somatotropinoma cells in vitro // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; 69: 704–708.
  35. Tsukamoto N, Nagaya T, Kuwayama A, et al. Octreotide treatment results in the inhibition of GH gene expression in the adenoma of the patients with acromegaly // *Endocrine Journal* 1994; 41: 437–444.
  36. Asa SL, Felix I, Kovacs K & Ramyar L. Effects of somatostatin on somatotroph adenomas of the human pituitary: an in vitro functional and morphological study // *Endocrine Pathology* 1990; 1: 228–235.
  37. Chanson P, Weintraub BD & Harris AG. Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. A follow-up of 52 patients // *Annals of Internal Medicine* 1993; 119: 236–240.
  38. Tjornstrand A & Nystrom HF. DIAGNOSIS of ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma // *European Journal of Endocrinology* 2017; 177: R183–R197.
  39. Reubi JC, Krenning E, Lamberts SW & Kvols L. Somatostatin receptors in malignant tissues // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1990; 37: 1073–1077.
  40. Reubi JC, Kvols L, Krenning E & Lamberts SW. Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue // *Metabolism: Clinical and Experimental* 1990; 39: 78–81.
  41. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue // *New England Journal of Medicine* 1986; 315: 663–666.
  42. Kvols LK, Buck M, Moertel CG, et al. Treatment of metastatic islet cell carcinoma with a somatostatin analogue (SMS 201-995) // *Annals of Internal Medicine* 1987; 107: 162–168.
  43. Schally AV. Oncological applications of somatostatin analogues // *Cancer Research* 1988; 48: 6977–6985.
  44. Liebow C, Lee MT & Schally A. Antitumor effects of somatostatin mediated by the stimulation of tyrosine phosphatase // *Metabolism: Clinical and Experimental* 1990; 39: 163–166.
  45. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebocontrolled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 4656–4663.
  46. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 224–233.
  47. Pages P, Benali N, Saint-Laurent N, et al. sst2 somatostatin receptor mediates cell cycle arrest and induction of p27(Kip1). Evidence for the role of SHP-1 // *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 15186–15193.
  48. Ferrante E, Pellegrini C, Bondioni S, et al. Octreotide promotes apoptosis in human somatotroph tumor cells by activating somatostatin receptor type 2 // *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 955–962.
  49. Garcia de la Torre N, Wass JA & Turner HE. Antiangiogenic effects of somatostatin analogues // *Clinical Endocrinology* 2002; 57: 425–441.
  50. Lamberts SW, Pieters GF, Metselaar HJ, et al. Development of resistance to a long-acting somatostatin analogue during treatment of two patients with metastatic endocrine pancreatic tumours // *Acta Endocrinologica* 1988; 119: 561–566.
  51. Wynick D, Anderson JV, Williams SJ & Bloom SR. Resistance of metastatic pancreatic endocrine tumours after long-term treatment with the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) // *Clinical Endocrinology* 1989; 30: 385–388.
  52. Lamberts SW, Krenning EP & Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors // *Endocrine Reviews* 1991; 12: 450–482.
  53. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin // *Lancet* 1989; 1: 242–244.
  54. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC & Krenning EP. Somatostatinreceptor imaging in the localization of endocrine tumors // *New England Journal of Medicine* 1990; 323: 1246–1249.
  55. Lamberts SW, Hofland LJ, van Koetsveld PM, et al. Parallel in vivo and in vitro detection of functional somatostatin receptors in human endocrine pancreatic tumors: consequences with regard to diagnosis, localization, and therapy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 71: 566–574.
  56. Bakker WH, Krenning EP, Reubi JC, et al. In vivo application of [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide for detection of somatostatin receptor-positive tumors in rats // *Life Sciences* 1991; 49: 1593–1601.
  57. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients // *European Journal of Nuclear Medicine* 1993; 20: 716–731.

Полный список литературы см. на сайте <https://logospress.ru>