

Е.И. МАРОВА,
Л.К. ДЗЕРАНОВА,
Е.А. КАМЕНСКАЯ,
И.И. БАРМИНА

Эндокринологический
научный центр, Москва

Применение препарата Абергин у больных акромегалией

Акромегалия – заболевание, развивающееся у взрослых людей вследствие избыточной продукции гормона роста – соматотропного гормона (СТГ). Распространенность акромегалии составляет 44-69 случаев на 1 млн человек, а ежегодная заболеваемость 3,3-4,5 случая на 1 млн. Избыточная секреция СТГ обусловлена почти всегда наличием аденомы гипофиза (в 75% случаев – макроаденома). Акромегалия может быть как самостоятельным заболеванием, так и одним из компонентов синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 1.

Наряду с гиперпродукцией СТГ у части пациентов с акромегалией повышен уровень пролактина (ПРЛ) (1), что, возможно, обусловлено усиленной его выработкой смешанной опухолью гипофиза (соматопролактиномой, маммосоматотропиномой) или вызвано сдавлением ножки гипофиза супраселлярно растущей аденомой, приводящим к нарушению естественного ингибирующего контроля выработки ПРЛ с помощью дофамина.

Акромегалия, как правило, развивается в возрасте 30-50 лет, не-

сколько чаще – у женщин. При относительной простоте диагностики это одно из наиболее сложных нейроэндокринных заболеваний в отношении ведения пациентов, а также прогноза для жизни. Показано, что смертность больных акромегалией при отсутствии своевременного и достаточного лечения в 4-10 раз выше, чем в общей популяции. К преждевременному летальному исходу при акромегалии приводят острые сердечно-сосудистые осложнения, респираторная недостаточность, выраженные эндокринно-обменные нарушения, а также развитие злокачественных новообразований.

Объективными признаками акромегалии являются изменение у всех пациентов внешности, увеличение размеров кистей, стоп и всех «оконечностей» организма под влиянием повышенной секреции СТГ. Наиболее распространенные жалобы – на общую слабость, снижение трудоспособности, потливость, парестезии, боли в суставах. Часто встречаются признаки внутричерепного объемного образования – головная боль, гипопитуитаризм, нарушения зрения. Имеют место также повышенная сонливость,

умеренное увеличение массы тела; больные плохо переносят жару. Иногда мотивом для обращения к врачу служат мочекаменная болезнь или появление признаков сахарного диабета. Симптомами начала акромегалии у женщин репродуктивного возраста могут быть галакторея, нарушения менструального цикла (58%), бесплодие, миома матки.

В настоящее время существуют 3 метода лечения акромегалии: хирургический, радиологический и медикаментозный. Методом выбора для пациентов с акромегалией при наличии аденомы гипофиза следует признать оперативное лечение. Наиболее целесообразна трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия с применением эндоскопической техники.

Медикаментозная терапия в основном используется в качестве предоперационной подготовки, при невозможности радикального удаления опухоли, после облучения или операции, в качестве дополнительной терапии при отсутствии ремиссии, в случае отказа пациента от оперативного вмешательства и в ряде других ситуаций. В ходе лекарственной терапии эффективно использование аналогов соматостатина (2): более чем у 70% больных после длительной терапии этими препаратами не только нормализуется уровень СТГ и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), но и уменьшаются размеры опухоли. Однако в связи с высокой стоимостью лечения и побочными эффектами данные препараты доступны не во всех случаях.

В экспериментах на животных показано, что для Абергина характерно более длительное сохранение терапевтической концентрации препарата в органах и тканях и ингибирующего его влияния на секрецию ПРЛ. Данное свойство позволяет уменьшить кратность приема препарата. Таблетка Абергина содержит 4 мг активного вещества, а средняя суточная доза составляет 8-20 мг.

С середины 70-х гг. прошлого века используются в качестве лекарственной терапии при акромегалии агонисты дофамина. До появления аналогов соматостатина при указанной патологии широко применялся Бромокриптин. Он подавляет секрецию СТГ при акромегалии, но у здоровых людей может вызвать увеличение его уровня в крови (4). При этом требуются более высокие дозы препарата, чем для лечения гиперпролактинемии – до 20 мг/сут и выше. При лечении Бромокриптин нормализация лабораторных показателей происходит примерно в 20% случаев, а при терапии Каберголином – в 35% (3).

Клиническое улучшение при использовании агонистов дофамина заключается в уменьшении интенсивности головной боли, отечности мягких тканей, что выражается в смягчении черт лица и уменьшении размеров кистей, стоп. Отмечаются прекращение галактореи, нормализация менструального цикла у женщин, повышение либидо и потенции у мужчин. Установлена более высокая эффективность агонистов дофамина при смешанных гормонально-активных опухолях, продуцирующих как СТГ, так и ПРЛ. При нормализации уровня СТГ на фоне лечения Бромокриптин в ряде случаев при отмене препарата отмечается повышение содержания гормона роста в крови. Поэтому Бромокриптин чаще используется в качестве симптоматической терапии после хирургического вмешательства или после одного из видов лучевого лечения.

Более 10 лет назад на российском фармацевтическом рынке появился аналог Бромокриптина – отечественный препарат **Абергин**, выпускаемый ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», в дозировке 4 мг. В отличие от Бромокриптина, представляющего собой производное алкалоидов спорыньи 2-бром- α -эргокриптин, **Абергин** состоит из 2 изомеров: 2-бром- α -эргокриптина и 2-бром- β -эргокриптина мезилата, причем для последнего характерно более медленное всасывание из кишечника. В экспериментах на животных показано, что для **Абергина**

характерны более длительное сохранение терапевтической концентрации препарата в органах и тканях и ингибирующего его влияния на секрецию ПРЛ. Данное свойство позволяет уменьшить кратность приема препарата. Таблетка **Абергина** содержит 4 мг активного вещества, а средняя суточная доза составляет 8-20 мг.

Настоящее исследование было направлено на изучение эффективности **Абергина** 4 мг у пациентов с активной формой акромегалии. На базе отделения нейроэндокринологии Эндокринологического научного центра обследовано 12 пациентов с гиперпродукцией СТГ (11 женщин и 1 мужчина в возрасте от 38 до 70 лет). Больные получали лечение по открытой схеме; всем назначали **Абергин** 4 мг с учетом гормональной активности аденомы; продолжительность цикла 12 мес. Для изучения эффективности препарата были проанализированы исходные показатели СТГ, ИФР-1, ПРЛ и их изменения в ходе лечения, данные о состоянии гипоталамо-гипофизарной области до и после лечения по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, а также динамика клинических проявлений.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: больные от 30 до 70 лет с соматотропиномами или соматопролактиномами после оперативного лечения аденомы, лучевой терапии или инъекций Сандостатина Лар с сохраняющейся гиперпродукцией СТГ. На протяжении предшествующих 3 мес. отобранные пациенты не получали специфической терапии (кроме симптоматической – антигипертензивной, сахароснижающей и т.д.). **Критериями исключения** являлись: прием одновременно других препаратов из группы агонистов дофамина (Хинаголид, Каберголин), аналогов соматостатина; непереносимость (в том числе аллергические реакции) агонистов дофамина,



выявленная ранее; тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, органов эндокринной системы, а также положительные результаты теста на беременность у женщин репродуктивного возраста.

Для мониторинга адекватности подобранной дозы препарата и эффективности лечения проводили опрос и осмотр пациентов,

Применение агонистов дофамина, в частности Абергина, при лечении больных акромегалией наиболее эффективно в качестве дополнительной терапии после аденомэктомии, лучевых или медикаментозных методов; возможно также первичное его назначение при противопоказаниях к оперативному и лучевому лечению и к применению аналогов соматостатина.

лабораторные и инструментальные исследования. Уровень СТГ, ИФР-1 и ПРЛ в сыворотке крови определяли перед началом лечения, а также на 4, 12 и 24-й неделе приема препарата. У больных с нарушением менструального цикла исследовали уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона; при сохранении менструаций кровь брали на 5-7-й день цикла. Всем пациентам с целью оценки эффективности проводимой терапии до начала лечения и после него делали МРТ головного мозга. Ранее лечение проводилось 8 из 12 больных. Так, 4 больным

Таблица 1. Пациенты с макроаденомами до лечения и на фоне терапии Абергином

Пациент	Год рождения	ИМТ, кг/м ²	Доза препарата, мг	До лечения				После лечения			
				МРТ – размер опухоли, мм	СТГ, мкг/л	ИРФ-1, нг/мл	ПРЛ, мед/л	МРТ – размер опухоли, мм	СТГ, мкг/л	ИРФ-1, нг/мл	ПРЛ, мед/л
К.	1967	39	24	16×12×13	76,2	691	874	16×11×13	20,2	824	563
М.	1935	24	8	12×10×11	18,5	803	560	11×10×11	11,6	640	368
Н.	1973	34	12	17×20×20	11,7	701	50	17×20×20	10,1	828	103
С.	1953	30	16	15×13×16	21,9	851	148	14×13×16	18,57	721	367
Ч.	1945	30	20	14×12×9	8,1	820	357	13×13×8	7,6	629	457

Таблица 2. Пациенты с микроаденомами до лечения и на фоне терапии Абергином

Пациент	Год рождения	ИМТ, кг/м ²	Доза препарата, мг	До лечения				После лечения			
				МРТ – размер опухоли, мм	СТГ, мкг/л	ИРФ-1, нг/мл	ПРЛ, мед/л	МРТ – размер опухоли, мм	СТГ, мкг/л	ИРФ-1, нг/мл	ПРЛ, мед/л
Л.	1945	25	12	3×7×6	19,9	713	512	3×6×6	15,4	796	421
П.	1939	30	20	9×6×8	23,9	746	145	9×6×8	13,1	231	186
С.	1950	26	8	8×4×6	2,9	453	471	8×5×6	3,65	521	421
Ю.	1943	27	24	2×5×3	12,2	680	180	2×4×3	12,1	700	274
Щ.	1956	30	8	4×6×5	3	409	95,4	4×4×4	4,6	271	59

было осуществлено оперативное лечение, из них 2 после операции получали медикаментозную терапию в виде инъекций Сандостатина Лар; 3 пациентов лечились только Сандостатином Лар, 1 больной подвергся облучению области гипофиза протонным пучком. На момент включения в исследование у всех пациентов отсутствовала клиническая и лабораторная ремиссия заболевания, а значит, имелись показания для назначения агонистов дофамина. Повышение уровня ПРЛ отмечалось лишь у 1 обследованной. В ходе исследования больные получали **Абергин** (8-24 мг/сут в 2 приема).

Все пациенты отмечали изменение внешности. Наиболее частыми были жалобы на повышение АД, интенсивную головную боль,

отечность мягких тканей лица и конечностей. У 6 больных на фоне основного заболевания развился диабет, у 4 женщин репродуктивного возраста отмечалась аменорея, 3 пациентов жаловались на выраженные боли в крупных суставах. Поскольку в исследование включено всего 12 больных, представляется целесообразным рассмотреть результаты, полученные у каждого из них.

На основании данных МРТ головного мозга пациенты были разделены на 3 группы: с макролактиномами, микропролактиномами, а также с выявленной неоднородностью аденогипофиза.

В группе с макроаденомами гипофиза было 5 обследованных, краткая характеристика которых по результатам лабораторного об-

следования и данным МРТ головного мозга представлена в таблице 1. Все больные данной группы жаловались на слабость, головную боль, отеки, повышение АД. У 2 пациентов на фоне развития акромегалии выявлен СД. Больная К. жаловалась на аменорею и бесплодие. При обследовании у нее был обнаружен повышенный уровень ПРЛ.

По результатам МРТ головного мозга в динамике ни в одном случае не отмечено роста аденомы, но и данные об уменьшении аденомы у 4 из 5 пациентов также не являются достоверными. При оценке лабораторных показателей у всех пациентов выявлено некоторое уменьшение уровня СТГ (у одной пациентки – на 73,5%, у остальных – на 37,3; 13,7; 17 и 6,2%), у 3 – снижение уровня ИРФ-1 (соответственно на 20,3; 15,3 и 23,3%), тем не менее нормализации этих показателей не отмечено. После лечения **Абергином** все пациенты отметили снижение интенсивности головной боли, уменьшение отечности. У больной К., получавшей 24 мг **Абергина**, отмечено развитие выраженных побочных реакций в виде тошноты, слабости, головокружений, в связи с чем через 8 мес. терапии **Абергин** был отменен. Анализируя результаты, полученные в данной группе пациентов, можно сделать вывод,

Методом выбора для пациентов с акромегалией при наличии аденомы гипофиза следует признать оперативное лечение. Наиболее целесообразна трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия с применением эндоскопической техники. Медикаментозная терапия в основном используется в качестве предоперационной подготовки, при невозможности радикального удаления опухоли, после облучения или операции, в качестве дополнительной терапии при отсутствии ремиссии, в случае отказа пациента от оперативного вмешательства и в ряде других ситуаций.

Таблица 3. Пациенты с неоднородностью аденогипофиза до лечения и на фоне терапии Абергином

Пациент	Год рождения	ИМТ, кг/м ²	Доза препарата, мг	До лечения			После лечения		
				СТГ, мкг/л	ИРФ-1, нг/мл	ПРЛ, мед/л	СТГ, мкг/л	ИРФ-1, нг/мл	ПРЛ, мед/л
З.	1968	25	16	6,01	560	201	4,21	496	510
М.	1968	29	20	7,3	642	160	7,6	581	150

что терапия **Абергином** в течение 12 мес. привела к снижению уровня СТГ и ИРФ-1, а также положительно повлияла на качество жизни больных.

В группе с микроаденомами гипофиза также было 5 больных (таблица 2) в основном с теми же жалобами, что и при макроаденомах: на изменение внешности, головную боль, отеки, повышенное АД, слабость. У 3 пациентов был выявлен СД. У больной П. был также нарушен менструальный цикл.

После 12-месячного курса лечения **Абергином** как в субъективном состоянии больных, так и по лабораторным показателям отмечена некоторая положительная динамика. Контроль состояния гипоталамо-гипофизарной области в динамике показал, что размеры аденом практически не изменились (у 4 пациентов незначительно уменьшился объем опухоли). По данным гормонального анализа крови, уровень СТГ понизился у 3 больных соответственно на 22,6; 45 и 0,8%. У 2 пациентов произошло незначительное увеличение содержания СТГ, не выходящее за пределы нормы. Выраженное снижение уровня ИРФ-1 достигнуто у 2 пациентов (на 69 и 33,7%), у остальных он повысился.

У 2 из 12 включенных в исследование пациентов по данным МРТ головного мозга выявлена неоднородность аденогипофиза (таблица 3). Обеим пациенткам ранее произведена аденомэктомия, однако ремиссия не была достигнута.

У одной из оперированных после вмешательства развился несахарный диабет. До назначения **Абергина** больные жаловались на головную боль, онемение конечностей, отеки, повышение АД, нарушения менструального цикла. На фоне лечения **Абергином** они отметили улучшение самочувствия, уменьшение интенсивности головной боли, слабости. У одной из женщин восстановился менструальный цикл. При оценке данных гормонального анализа крови отмечено явное снижение уровня ИРФ-1 (соответственно на 64 и 61%), у пациентки З. на 30% понизился уровень СТГ.

В целом полученные результаты соответствуют данным литературы об эффективности неселективных агонистов дофамина при лечении пациентов с акромегалией. По данным 31 клинического исследования, в котором участвовали 549 больных акромегалией, при лечении Бромокриптином уровень СТГ понижался до 10 мкг/л у 53% обследованных, а до 5 мкг/л – у 20%. Уровень ИРФ-1 нормализовался только у 10% больных, уменьшение размеров гормонально-активных опухолей произошло в 20% случаев. Большинство больных (70-90%) отмечали субъективное улучшение на фоне терапии Бромокриптином, которое не зависело от уровня СТГ и ИРФ-1 (4, 5).

Таким образом, на фоне проводимой терапии у всех пациентов по субъективным ощущениям улучшилось состояние; отмече-

но уменьшение интенсивности головной боли, слабости, отечности мягких тканей лица и конечностей. Как свидетельствовали лабораторные данные, наиболее эффективным оказалось лечение пациентов, которым ранее была произведена аденомэктомия (по данным МРТ выявляли картину неоднородности аденогипофиза или остаточную ткань в его проекции). Отсюда можно сделать вывод, что применение агонистов дофамина, в частности Абергина, при лечении больных акромегалией наиболее эффективно в качестве дополнительной терапии после аденомэктомии, лучевых или медикаментозных методов; возможно также первичное его назначение при противопоказаниях к оперативному и лучевому лечению и к применению аналогов соматостатина. Отметим, что уровень подавления гормональной активности был сопоставимым при макро- и микроаденомах гипофиза.

Изучение эффективности и безопасности препарата Абергин у больных акромегалией позволяет говорить о его положительных результатах применения (улучшается качество жизни пациентов). Наши результаты в целом соответствуют приводимым в литературе данным, полученным при изучении эффективности других препаратов из группы агонистов дофамина у пациентов с акромегалией. В ряде случаев с учетом большей экономической доступности Абергину следует отдать предпочтение. **ЭФ**

Литература

1. Марова Е.И., Пронин В.С., Агаджанян С.Э. и соавт. Медико-социальные проблемы курации больных с акромегалией // Consilium medicum. 2004; 6: 9.
2. Flogstad A., Halse J., Grass P. et al. A comparison of octreotide, bromocriptine, or a combination of both drugs in acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 79: 461-465.
3. Freda P. How effective are current therapies for acromegaly? // Growth. Horm. IGF Res. 2003; 13 (A): 144-151.
4. Jaffe C., Barkan A. Treatment of acromegaly with dopamine agonists // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1992; 21 (3): 713-735.
5. Shimon I., Melmed Sh. Management of pituitary tumors // Ann. Intern. Med. 1998; 129: 472-483.