

Лечение больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы с использованием аналогов соматостатина

К.Ю. КАНУКОЕВ, Н.В. ВОРОБЬЕВ

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

Therapy using somatostatin analogs in patients with castration-refractory prostate cancer

K.YU. KANUKOEV, N.V. VOROBIEV

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, P.A. Herzen Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia

Рак предстательной железы остается актуальной проблемой в онкоурологической практике в связи с высокими показателями заболеваемости данной патологией. У больных метастатическим РПЖ основным методом терапии является паллиативная гормональная терапия. При прогрессировании заболевания и развитии кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы возможно проведение химиотерапии или гормональной терапии второй линии, а также терапии препаратами, направленными на ингибирование так называемого лиганднезависимого пути активации андрогенового рецептора. Представлен обзор результатов современных исследований, оценивших эффективность ингибиторов инсулиноподобного фактора роста аналога соматостатина препарата октреотид в пролонгированной форме.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, октреотид в пролонгированной форме, гормональная терапия второй линии, химиотерапия, аналоги соматостатина, инсулиноподобный фактор роста.

Prostate cancer (PC) remains a relevant problem in urological oncology practice because of the high incidence of this disease. Palliative hormone therapy is a basic therapy option for patients with metastatic PC. Chemotherapy or second-line hormone therapy, as well as therapy aimed at inhibiting the so-called ligand-dependent androgen receptor activity may be performed in the progression and development of castration-refractory PC. The paper reviews the results of present-day investigations evaluating the efficacy of insulin-like growth factor inhibitors, the Depot long-acting somatostatin analog octreotide.

Key words: castration-refractory prostate cancer, depot long-acting octreotide, second-line hormone therapy, chemotherapy, somatostatin analogs, insulin-like growth factor.

Рак предстательной железы (РПЖ) остается чрезвычайно актуальной проблемой в повседневной онкоурологической практике в связи с высокими показателями заболеваемости данной патологией. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где он продолжает занимать лидирующее место в структуре онкологической патологии, несмотря на наметившееся в ряде стран снижение темпов прироста. В России заболеваемость РПЖ продолжает неуклонно возрастать. Так, в 2013 г. зарегистрировано 31 569 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 34,62 на 100 000 мужского населения. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 7,3%. В 2010 г. локализованный рак предстательной железы установлен у 44,8%, местно-распространенный — у 34,9% пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,5% больных. Стадия заболевания не была установлена у 2,3% больных. Средний воз-

раст с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ — 69,9 года. Смертность от РПЖ также остается высокой. В 2013 г. абсолютное число умерших от РПЖ составило 11 111 человек, прирост показателя смертности — 11,78% [1]. Так, прирост данного показателя за 10 лет составил 31,78%.

Несмотря на оптимизацию методов обследования и внедрение в ряде клиник ПСА-диагностики, частота выявления распространенных форм РПЖ остается высокой [1, 2]. У больных метастатическим РПЖ основным методом терапии является паллиативная гормональная терапия (ГТ) [3–5]. В случае прогрессирования заболевания и развития кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ) возможно проведение химиотерапии (ХТ) или ГТ второй линии. Тем не менее продолжительность противоопухолевого эффекта при проведении ГТ второй линии или ХТ невелика и выбор оптимального метода лечения больных КРРПЖ является сложной и до конца не решенной проблемой [3, 4]. После проведения ГТ немногие схемы лечения оказываются активными при прогрессировании

процесса и развитии КРРПЖ, поэтому разработка новых эффективных методов терапии данного заболевания является чрезвычайно актуальной задачей.

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития кастрационной резистентности, а также экспериментальное подтверждение возможности андрогенезависимой активации андрогенового рецептора позволило разработать ряд новых подходов к терапии данного тяжелого контингента больных. Одним из возможных вариантов терапии является назначение аналогов соматостатина, направленных на ингибирование инсулиноподобного фактора роста, играющего ключевое значение в лиганднезависимом пути активации андрогенового рецептора при опухолевой прогрессии у больных КРРПЖ [6–12]. Нативный соматостатин — это гормон дельта-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, а также один из гормонов гипоталамуса. По своей функции соматостатин является антагонистом соматотропного гормона, а по химическому строению является пептидным гормоном. Соматостатин подавляет секрецию гипоталамусом соматотропин-рилизинг-гормона и секрецию передней долей гипофиза соматотропного и тиреотропного гормонов. Кроме того, он подавляет также секрецию различных гормонально активных пептидов и серотонина, продуцируемых в желудке, кишечнике, печени и поджелудочной железе. В частности, он понижает секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). К основным механизмам противоопухолевого действия аналогов соматостатина при КРРПЖ можно отнести так называемое прямое действие — ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания препарата с рецепторами SSTR-2, SSTR-5 и, как следствие, снижение пролиферативной активности опухолевых клеток. Рядом экспериментальных исследований было установлено, что в культуре клеток аденокарциномы предстательной железы наблюдается гиперэкспрессия рецепторов к соматотропину, особенно II типа [7–10, 13]. Гиперэкспрессия рецепторов способствует повышенной продукции тирозиновых киназ, обеспечивающих передачу сигнальных механизмов из цитоплазмы клетки в клеточное ядро, запуская механизмы репликации ДНК, митоза и клеточной пролиферации. Ингибирование данного звена патогенеза способствует снижению митотической активности раковых клеток и запускает процесс апоптоза [6, 13–21].

Кроме того, применение аналогов соматостатина приводит к ингибированию IGF-1. В нормальных тканях IGF-1 или соматомедин С является одним из важнейших представителей семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. IGF-1 является важнейшим эндокринным посредником действия соматотропного гормона. Данный фактор производится гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов гормоном роста, синтезируемым в гипофизе. В периферических тканях именно IGF-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона. В процессе онкогенеза при воздействии на раковые клетки IGF-1 стимулирует анаболические процессы, ускоряет синтез белка. Данный фактор имеет большое значение в пролиферации опухолевых

клеток, стимулирует их рост, а также развитие стромального компонента в опухоли [12, 13, 18, 20, 21].

Одно из первых исследований по изучению влияния аналогов соматостатина на пролиферацию опухолевых клеток на модели животных провели А. Bogden и соавт. [22]. Авторы использовали препарат BIM-23014C (соматулин), являющийся аналогом нативного соматостатина. Препарат вводили с 5-го дня после хирургической кастрации в течение 90–197 дней крысам с привитой опухолью предстательной железы. Для трансплантации опухолевой ткани использовали культуру клеток R-3327-H. Результаты анализа показали, что развитие кастрационной рефрактерности отмечено на 197-й день в группе соматулина и на 102-й день в контрольной группе. Среднее увеличение диаметра опухоли за 197-й дней исследования составило $23,3 \pm 4,1$ мм в исследуемой группе и $38,6 \pm 7,6$ мм в контрольной группе ($p < 0,05$).

Последующие исследования также продемонстрировали эффективность противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина. Так, J. Verhelst и соавт. [23] провели лечение 30 больных КРРПЖ с использованием аналога соматостатина октреотида, который вводили в дозе 30 мг 1 раз в неделю до прогрессирования заболевания. Медиана периода до прогрессирования заболевания составила 12 нед (от 2 до 60 нед). Результаты исследования показали, что снижение уровня ПСА более 50% отмечено у 40% больных, стабилизация ПСА — у 16%. Субъективное улучшение качества жизни отметили 40% больных, уменьшение боли в костях — 35% пациентов. Токсичность проводимой терапии была низкой — у нескольких пациентов отмечено преходящее нарушение стула. M. Koutsilieris и соавт. [24] провели оценку октреотида в комбинации с дексаметазоном. В исследование включили 38 больных КРРПЖ. Средний возраст больных составил $71,8 \pm 5,92$ года, средний уровень ПСА на момент начала терапии — $331,7 \pm 64,2$ нг/мл. У всех включенных в исследование больных отмечен кастрационный уровень тестостерона, средняя концентрация которого составила 0,28 нг/мл. У всех пациентов по результатам сканирования костей определялись множественные костные метастазы (не менее 6 очагов). Предшествующую ХТ эстрамустином в комбинации с эпозидом или митоксантроном в комбинации с преднизолоном получали 17 (44,7%) больных. Предшествующую терапию изотопами получали 5 (13,2%) пациентов. Средний уровень боли по 5-балльной шкале — 4 балла. Всем больным проводили терапию октреотидом в дозе 20 мг каждые 28 дней на фоне продолжающейся андрогенной депривации аналогами лютеинизирующего гормона — рилизинг-гормона (ЛРГГ) или после хирургической кастрации. Дексаметазон назначали перорально в дозе 4 мг в сутки на протяжении первого месяца терапии, далее в дозе 3 мг на втором месяце, затем 2 мг на третьем месяце и в последующем по 1 мг в сутки. Проведенный анализ показал, что объективный ответ на терапию октреотидом отмечен у 31 (81,6%) больного. При этом снижение уровня ПСА более 50% от исходного отмечено у 23 (60,5%) пациентов, стабилизация — у 8 (21,1%) больных. Биохимическое прогрессирование наблюдалось у 7 (18,4%) пациентов. В процессе терапии отмечено снижение средней концентрации кислой простатической фосфатазы с 560,5 Ед/л на момент начала терапии до 298 Ед/л при достижении минимального значения ПСА. Также отмечено снижение концентрации IGF-1 с $182,1$ нг/мл до лечения

до 91,5 нг/мл при достижении снижения уровня ПСА. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7 мес (4,5–9,5), общей выживаемости — 14 мес (10,7–17,4) и опухолеспецифической — 16 мес (11,9–20,1). У больных с частичным ответом на терапию медиана времени до прогрессирования заболевания составила 10 мес (7,6–12,4), а у пациентов со стабилизацией процесса — 7 мес (5,7–8,3). Среди побочных эффектов терапии преобладали явления, вызванные назначением дексаметазона. Так, у 10 (26,3%) больных отмечена преходящая гипергликемия с максимальным уровнем глюкозы крови 8,8 ммоль/л. У 12 (31,6%) пациентов наблюдалась отечность лица. Все нежелательные явления терапии были купированы снижением дозы дексаметазона. У 6 (15,8%) больных отмечен дискомфорт в эпигастральной области, который был купирован назначением антацидов и панкреатических ферментов. Авторы делают вывод, что терапия октреотидом в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся андрогенной депривации приводит к объективному противоопухолевому ответу более чем у 80% больных, хорошо переносятся пациентами и не ассоциирована с серьезными побочными эффектами.

Эффективность применения аналогов соматостатина продемонстрирована и рядом крупных рандомизированных исследований. Так, в рандомизированном исследовании II фазы, включившем 38 больных КРРПЖ, провели сравнительную оценку эффективности ХТ эстрамустином в комбинации с эпопозидом и терапии аналогом соматостатина ланреотидом в комбинации с дексаметазоном [25]. В группу ХТ включили 20 пациентов. Эстрамустин назначали в дозе 140 мг 3 раза в сутки, эпопозид — 100 мг в течение 21 дня. В группе комбинированной ГТ у 18 больных применяли аналог ЛГРГ или билатеральную орхиэктомию в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки с последующим снижением дозировки, а также ланреотид 30 мг каждые 2 нед. Результаты исследования показали, что эффективность терапии существенно не отличалась в двух группах больных. Так, снижение уровня ПСА более 50% от исходного отмечено у 8 (44%) больных в группе комбинированной ГТ и у 9 (45%) пациентов в группе ХТ ($p>0,05$). Частичный ответ на терапию отмечен у 30 и 29% больных соответственно ($p>0,05$). Достоверных различий в группах степени выраженности болевого синдрома и физической активности также не отмечено. Медиана общей выживаемости в группах составила соответственно 18 и 18,8 мес, медиана безрецидивной выживаемости — 4 и 6 мес соответственно ($p>0,05$). В группе больных, получавших терапию аналогом соматостатина, наиболее частым побочным эффектом явилась транзиторная гипергликемия, которая зарегистрирована у 22% больных. В группе пациентов, которым проводилась ХТ, гематологическая токсичность отмечена у 80% больных. Авторы делают вывод, что комбинированная терапия с использованием аналога соматостатина, дексаметазона, аналога ЛГРГ или кастрации не уступает по эффективности ХТ, однако обладает меньшей токсичностью и лучше переносится больными.

В другом рандомизированном исследовании С. Mitsides и соавт. [26] оценили эффективность комбинированной терапии с использованием октреотида в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном 4 мг в сутки с последующим снижением дозы и зометой в дозе 4 мг 1 раз в 28 дней по сравнению с монотерапией зометой 4 мг 1 раз в 28 дней. В исследование включили 38 больных

КРРПЖ, средний возраст которых составил $78,8\pm 6,8$ года. В группу комбинированного лечения вошли 20 больных, в группу монотерапии зометой — 18 пациентов. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием октреотида явилась более эффективной, чем монотерапия зометой. Так, снижение уровня ПСА более 50% от исходного уровня отмечено у 13 (65%) больных в группе комбинированной терапии и ни у одного пациента в группе монотерапии. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7 мес в группе комбинированного лечения и 1 мес в группе больных, получавших терапию зометой ($p<0,0001$), медиана общей выживаемости — 12 и 9 мес ($p=0,0027$), медиана опухолеспецифической выживаемости — 16 и 9 мес ($p=0,0005$) соответственно. Медиана времени противоболевого эффекта была также достоверно больше в группе комбинированной терапии (более 14 мес), чем в группе монотерапии зометой — 4 мес ($p=0,00001$). Следует отметить, что данный режим терапии отличает весьма удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов. В связи с этим особенно оправдано применение данного режима у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом.

F. Di Silverio и соавт. [27] в исследовании с участием 10 больных КРРПЖ оценивали эффективность комбинированной терапии аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), этинилэстрадиолом и ланреотидом (30 мг). У 9 (90%) из 10 больных отмечен объективный клинический ответ (снижение уровня ПСА на 50% и более). У 3 (30%) пациентов зарегистрировано снижение уровня ПСА до нормального значения. Все пациенты отметили ослабление интенсивности болевого синдрома и улучшение соматического статуса.

В России хорошо изученным аналогом соматостатина является препарат октреотид, эффективность терапии которым оценена в нескольких клинических исследованиях. Для лечения больных КРРПЖ в клинической практике используют пролонгированную форму препарата в стартовой дозе 20 мг, внутримышечную инъекцию которого выполняют 1 раз в 28 дней. В работе П.Г. Березина и соавт. [14], включившей 11 больных КРРПЖ, оценена эффективность терапии данным препаратом в двух группах. 1-ю группу составили больные в возрасте от 68 до 74 лет с бессимптомным течением КРРПЖ, не получавшие ХТ. Уровень ПСА у них составил 132–220 нг/мл, индекс Глисона — 5–7 баллов. 2-ю группу составили 5 пациентов в возрасте от 65 до 73 лет с лимфогенно-диссеминированным или метастатическим КРРПЖ, прогрессирующим после проведения ХТ доцетакселом. Уровень ПСА у пациентов этой группы колебался от 420 до 1200 нг/мл, индекс Глисона — от 8 до 10 баллов. Группы были сопоставимы по возрасту и клинической стадии опухолевого процесса. У всех пациентов на момент начала лечения документально зарегистрирован КРРПЖ на основании определения уровня тестостерона сыворотки крови и наличия данных о клинической, биохимической или радиологической прогрессии заболевания. В обеих группах пациенты получали октреотид по 20 мг внутримышечно каждые 28 дней в комбинации с дексаметазоном. Во всех случаях была продолжена андрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхиэктомию). Терапия проводилась до прогрессирования (увеличение метастатических очагов или появления новых, 3 последовательных повышения уровня ПСА).

Проведенный анализ результатов лечения показал, что в группе больных без ХТ проведено 5 курсов октреотидом. В группе пациентов после ХТ — 3 курса. Время до появления биохимического прогрессирования составило 6 и 4,5 мес соответственно. В обеих группах отмечено снижение уровня ПСА более 50% через 2 мес лечения, а у 1 пациента 1-й группы отмечено снижение уровня ПСА более чем на 70%. Прогрессирование заболевания (рост ПСА) и появление висцеральных метастазов зарегистрировано у 2 пациентов 2-й группы. Все пациенты отметили улучшение общего статуса, а в группе с метастатическим поражением — снижение интенсивности болевого синдрома. Клинически значимых токсических эффектов не отмечено [14].

Б.Я. Алексеев и соавт. [15, 16] оценивали эффективность октреотида в комбинации с дексаметазоном и кастрацией (хирургической или медикаментозной) у 75 больных КРРПЖ, которых распределили на 2 группы. В 1-ю группу включили 42 больных бессимптомным КРРПЖ, не получавших ХТ. Средний возраст больных данной группы составил 68,4±7,3 года, средний уровень ПСА — 123,5±201,1 нг/мл. Местно-распространенный РПЖ (Т3—4N0M0) диагностирован у 3 (7,2%) больных, лимфогенно-диссеминированный (N1M0) — у 4 (9,5%) и метастатический (N0—1M1) — у 35 (83,3%) пациентов. Во 2-ю группу вошли 33 больных КРРПЖ с прогрессированием процесса после ХТ доцетакселом. Средний возраст больных данной группы составил 66,5±5,1 года, средний уровень ПСА — 415,1±795,2 нг/мл. Стадия Т3—4N0M0 верифицирована у 5 (15,1%) больных, N1M0 — у 2 (6,1%) и N0—1M1 — у 26 (78,8%) пациентов. Больные в обеих группах были сопоставимы по возрасту ($p=0,2$) и клинической стадии процесса ($p>0,05$). В группах наблюдались достоверные различия по уровню ПСА ($p=0,0012$). Больные в обеих группах получали пролонгированную форму октреотида 20 мг внутримышечно каждые 28 дней в комбинации с пероральным приемом дексаметазона 4 мг ежедневно (дозу дексаметазона снижали через 1 мес до 3 мг, через 2 мес до 2 мг и через 3 мес до 1 мг). Во всех случаях была продолжена андрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхиэктомия). Больные получали терапию до прогрессирования (увеличение размера метастатических очагов или появление новых или три последовательных повышения уровня ПСА). Результаты исследования показали, что в группе больных, не получавших ХТ, в среднем проведено 7,2±3,1 (1—17) курсов терапии октреотидом. В группе больных после ХТ среднее количество курсов терапии октреотидом составило 5,7±3,1 (2—16). Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес (2—13) и 5 мес (1—10) в группах соответственно ($p=0,43$). Снижение уровня ПСА ≥50% от исходного уровня отмечено у 14 (38,9%) и у 8 (26,7%) больных соответственно ($p=0,29$). У 6 (16,7%) больных, не получавших ХТ и у 2 (6,7%) после ХТ отмечено снижение уровня ПСА ≥80% ($p=0,22$). Медиана времени до биохимического прогрессирования составила 7 (2—13) мес у больных, не получавших ХТ и 5 (1—10) мес в группе пациентов после ХТ ($p=0,43$). Стабилизация заболевания (снижение уровня ПСА менее 50%) и прогрессирование заболевания (рост ПСА) отмечены у 15 (41,7%) и у 7 (19,4%) больных в 1-й и у 16 (53,3%) и 6 (20%) больных во 2-й группе соответственно ($p>0,05$). Лечение

больных октреотидом не сопровождалось какими-либо серьезными специфическими побочными токсическими реакциями. Преходящая гипергликемия отмечена только у 3 пациентов.

Д.И. Ганов и С.А. Варламов [17] опубликовали результаты терапии по аналогичной схеме у 15 больных КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация — в 26,7%, прогрессирование — у 13,3% больных. Снижение степени выраженности болевого синдрома отмечено у 80% больных. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 8 мес. По мнению авторов, данный режим терапии отличался удовлетворительной переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов.

Эффективность пролонгированных форм октреотида в клинической практике и возможность применения данного метода терапии у больных КРРПЖ показана в ряде других работ [18, 19].

А.В. Сивков и соавт. [28] провели клиническое исследование, целью которого было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии больных КРРПЖ в условиях медикаментозной (аналогами ГнРГ) или хирургической кастрации. В исследование включили 39 больных КРРПЖ, из них 3-месячный этап лечения прошли только 22 мужчины. Местно-распространенный РПЖ (Т3—4N0M0) был диагностирован у 3 (13,6%) больных, метастатический (Т3N0—1M1) — у 19 (86,4%). В 1-ю группу (10 больных) вошли пациенты с повышенным уровнем сывороточного хромогранина А (сХгА >3 нмоль/л), во 2-ю (12 больных) включили пациентов с нормальным уровнем сХгА. Комбинированную терапию проводили по следующей схеме: октреотид по 20 мг 1 раз в 28 дней с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки в течение 1 мес., затем дексаметазон в дозе 2 мг в сутки в течение 2 нед, после чего доза дексаметазона уменьшалась до 1 мг в сутки (поддерживающая доза). Всем больным проводили кастрационную терапию (с использованием аналогов ЛГРГ или орхиэктомия), в ходе лечения определяли сХгА, уровень ПСА. Получены промежуточные результаты. В 1-й группе у 50% пациентов был отмечен полный ответ на проводимую комбинированную терапию, у 40% — частичный и у 10% — прогрессирование заболевания. Во 2-й группе полный ответ выявлен у 8% больных, частичный — у 8%, прогрессирование заболевания отмечено у 84% пациентов. Авторы делают вывод, что терапия препаратом октреотид в 50% случаев позволяет добиться ответа или стабилизации процесса у больных КРРПЖ. Тем не менее полученные данные требуют проведения дальнейшего анализа на более длительных сроках наблюдения.

Таким образом, метод терапии, направленный на ингибирование андроген-независимого пути активации андрогенового рецептора, в основе которого лежит блокирование IGF-1, является эффективным и безопасным у больных КРРПЖ. Применение аналогов соматостатина в комбинации с дексаметазоном возможно у больных при прогрессировании заболевания на фоне андроген-депривационной терапии как до, так и после проведения цитотоксического лечения при удовлетворительной переносимости, эффективности и низкой токсичности данного режима.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.; 2013.
2. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Воробьев Н.В., Калпинский А.С., Головащенко М.П., Франк Г.А., Андреева Ю.Ю. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2012;1:77-82.
3. European Association of Urology Guidelines. 2014:133.
4. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Гормональная терапия у больных раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2007;3:57-62.
5. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2007;4:41-44.
6. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol*. 2006;17(12):1733-1742.
7. Salido M, Vilches J, Roomans GM. Changes in elemental concentrations in LNCaP cells are associated with a protective effect of neuropeptides on etoposide induced apoptosis. *Cell Biol Int*. 2004;28:397-402.
8. Yu DS, Hsieh DS, Chen HI, Chang SY. The expression of neuropeptides in hyperplastic and malignant prostate tissue and its possible clinical implications. *J Urol*. 2001;166:871-875.
9. Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Bellina M, Mari M, Torta M et al. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 2000;88:2590-2597.
10. Segal NH, Cohen RJ, Haffjee Z, Savage N. BCL 2 proto oncogene expression in prostate cancer and its relationship to the prostatic neuroendocrine cell. *Arch Pathol Lab Med*. 1994;118:616-618.
11. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Возможности и концепции лекарственной терапии у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(17):1234-1238.
12. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калпинский А.С. Современные подходы к лекарственной терапии больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Фарматека*. 2014;281(8):35-39.
13. Pollak MN, Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998;217(2):143-152.
14. Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А. Октреотид-лонг в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013;1:47-50.
15. Alekseev BY, Rusakov IG, Kaprin AD et al. Somatostatin analog in the treatment of androgen-independent prostate cancer before and after chemotherapy. *Eur Urol Suppl*. 2010;9(2, Suppl.):284.
16. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. и др. Аналоги соматостатина в лечении гормонрефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии. В кн.: Материалы V конгресса онкоурологов. Москва, 6—8 октября 2010 г.: 5-6.
17. Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2011;4:71-73.
18. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонрефрактерным раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2011;2:84-88.
19. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;19:22-26.
20. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2012;2:100-102.
21. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;6:32-37.
22. Bogden AE, Taylor JE, Moreau JP et al. Treatment of R-3327 prostate tumors with a somatostatin analogue (somatuline) as adjuvant therapy following surgical castration. *Cancer Res*. 1990;50(9):2646-2650.
23. Verhelst J, De Longueville M, Ongena P et al. Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment. *Acta Urol Belg*. 1994;62(1):83-88.
24. Koutsilieris M, Mitsiades CS, Bogdanos J et al. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases. *Clin Cancer Res*. 2004;10(13):4398-4405.
25. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Gika D et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study. *Urology*. 2004;63(1):120-125.
26. Mitsiades CS, Bogdanos J, Karamanolakis D et al. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer. *Anticancer Res*. 2006;26(5B):3693-3700.
27. Di Silverio F, Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranina in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. *J Urol*. 2003;170(5):1812-1816.
28. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Прохоров С.А. Опыт применения аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;3:28-34.

Поступила 03.03.2014

ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата **ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС (OCTREOTIDE-LONG FS)**

Регистрационный номер: ЛСР-003580/10

Торговое название препарата: ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС

Международное непатентованное название: октреотид (octreotide)

Лекарственная форма: микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия

Состав на один флакон:

Активное вещество:	10 мг	20 мг	30 мг	Описание: лиофилизированный порошок (ломкий лиофилизат) или уплотненная в таблетку пористая масса белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета
Октреотида ацетат (в пересчете на октреотид)	10,0 мг	20,0 мг	30,0 мг	
вспомогательные вещества:				
DL-молочной и гликолевой кислот сополимер	270,0 мг	560,0 мг	850,0 мг	
D-Маннитол	85,0 мг	85,0 мг	85,0 мг	
Кармеллоза натрия	30,0 мг	30,0 мг	30,0 мг	
Полисорбат-80	2,0 мг	2,0 мг	2,0 мг	
Растворитель в ампуле: маннит, раствор 0,8 %				Описание: прозрачная бесцветная жидкость
Состав на 1 мл:				
D-Маннитол	8,0 мг			
Вода для инъекций	до 1,0 мл			

Восстановленная суспензия: при прибавлении растворителя и взбалтывании должна образоваться однородная суспензия белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета; при стоянии суспензия осажается, но легко ресуспендируется при встряхивании; суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу № 0840

Фармакотерапевтическая группа: соматостатин (синтетический аналог)

Код АТХ: H01CB02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Октреотид-лонг ФС представляет собой лекарственную форму октреотида длительного действия для внутримышечного введения, которая обеспечивает поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в крови в течение 4-х недель. Октреотид – синтетический октапептид, производное естественного гормона соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста (ГР), а также пептидов и серотонина, продуцируемых в гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системе.

У здоровых лиц октреотид, подобно соматостатину, подавляет секрецию ГР, вызываемую аргинином, физическую нагрузку и инсулиновой гипогликемией; секрецию инсулина, глюкагона, гастрина и других пептидов гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системы, вызываемую приемом пищи, а также секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином; секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберинем. Подавляющее действие на секрецию ГР у октреотида, в отличие от соматостатина, выражено в значительно большей степени, чем на секрецию инсулина. Введение октреотида не сопровождается феноменом гиперсекреции гормонов по механизму отрицательной обратной связи.

У больных акромегалией введение октреотида обеспечивает в подавляющем большинстве случаев стойкое снижение уровня ГР и нормализацию концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). У пациентов с акромегалией октреотид существенно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, повышенное потоотделение, парестезии, усталость, боли в костях и суставах, периферическую нейропатию. У больных с аденомой гипофиза, секретирующей ГР, приводит к уменьшению размеров опухоли.

При карциноидных опухолях применение препарата приводит к уменьшению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь таких, как «приливы» и диарея. Во многих случаях клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой.

При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИП), применение октреотида приводит к уменьшению тяжелой секреторной диареи, характерной для данного состояния, что, в свою очередь, улучшает качество жизни больного. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например, гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. По данным компьютерной томографии у больных происходит замедление или остановка прогрессирования роста опухоли, и даже уменьшение ее размеров, особенно метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации ВИП в плазме.

При глюкагономах применение октреотида приводит к заметному уменьшению некротизирующей мигрирующей сыпи, которая характерна для данного состояния. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность сахарного диабета, часто наблюдающегося при глюкагономах, и обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах. У больных, страдающих диареей, препарат вызывает ее уменьшение, что сопровождается повышением массы тела. При применении октреотида происходит быстрое снижение концентрации глюкагона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. Симптоматическое улучшение остается стабильным длительное время.

При гастриномах (синдроме Золингера-Эллисона) препарат, применяемый в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонного насоса, снижает образование соляной кислоты в желудке и приводит к клиническому улучшению, в том числе и в отношении диареи. При введении октреотида происходит уменьшение выраженности симптомов, связанных с синтезом пептидов опухоли, в том числе «приливов». В некоторых случаях отмечается снижение концентрации гастрина в плазме.

У больных с инсулиномами октреотид уменьшает содержание иммунореактивного инсулина в крови.

У больных с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения концентрации инсулина в крови.

У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами), октреотид снижает симптомы акромегалии, что связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста и самого ГР. Таким образом, в последующем происходит уменьшение размеров гипофиза, которые до начала лечения были увеличены.

У больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГР РПЖ) увеличивается пул нейроэндокринных клеток, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы, аффинные к октреотиду (SS2 и SS5 типов), что определяет чувствительность опухоли к октреотиду. Применение октреотида в комплексе с дексаметазоном на фоне андрогенной блокады (медикаментозная или хирургическая кастрация) у больных ГР РПЖ восстанавливает чувствительность к гормональной терапии и приводит к снижению простатического специфического антигена (ПСА) более чем у 50 % пациентов. У больных ГР РПЖ с метастазами в кости данная терапия сопровождается выраженным и длительным обезболивающим эффектом, улучшается качество жизни.

ПОКАЗАНИЯ

Октреотид является средством патогенетической терапии при опухолях, активно экспрессирующих рецепторы к соматостатину.

В терапии акромегалии:

- когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет подкожного введения октреотида;
- при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения и лучевой терапии;
- для подготовки к хирургическому лечению;
- для лечения между курсами лучевой терапии до развития стойкого эффекта;
- у неоперабельных больных.

В терапии эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы:

- карциноидные опухоли с явлениями карциноидного синдрома;
- инсулиномы;
- ВИПомы;
- гастриномы (синдром Золингера-Эллисона);
- глюкагономы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии);
- соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора гормона роста).

В терапии гормонорезистентного рака предстательной железы:

- в составе комбинированной терапии на фоне хирургической или медикаментозной кастрации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Холелитиаз, сахарный диабет.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Опыт применения препарата при беременности и в период грудного вскармливания отсутствует, поэтому этой категории больных препарат назначают только в случае крайней необходимости.

ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ

Существует ограниченный опыт применения у детей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат «Октреотид-лонг ФС» следует вводить только глубоко внутримышечно, в ягодичную мышцу. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать. Суспензию следует готовить непосредственно перед инъекцией. В день инъекции флакон с препаратом и ампулу с растворителем можно держать при комнатной температуре.

При *акромегалии* для решения вопроса относительно переносимости и эффективности длительного лечения Октреотидом-лонг ФС рекомендуется предварительно провести 3-х дневную пробу с подкожным введением октреотида (300 мкг/сутки). Снижение уровня ИФР-1 в крови более 60 % от исходного (при отсутствии признаков непереносимости) будет указывать на хороший прогноз применения препарата в качестве продолжительной первичной или вторичной фармакотерапии. Для пациентов, менее чувствительных к препарату, стартовая доза должна быть выше. Для резистентной группы больных рекомендуется хирургическое вмешательство. В случае нерадикальной аденомэктомии 3-х дневная проба с подкожным введением повышает чувствительность к последующей лекарственной терапии.

Для больных, у которых п/к введение октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза препарата «Октреотид-лонг ФС» составляет 20 мг каждые 4 недели в течение 3-х месяцев. Начинать лечение Октреотидом-лонг ФС можно на следующий день после последнего п/к введения раствора октреотида. В дальнейшем дозу препарата корректируют с учетом концентрации в сыворотке ГР и ИФР-1, а также клинических симптомов.

Если после 3-х месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (в частности, если концентрация ГР остается выше 2,5 мкг/л), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 недели.

В тех случаях, когда после 3-х месяцев лечения препаратом «Октреотид-лонг ФС» в дозе 20 мг отмечается стойкое уменьшение сывороточной концентрации ГР ниже 1 мкг/л, нормализация концентрации ИФР-1 и исчезновение обратимых симптомов акромегалии, можно уменьшить дозу Октреотида-лонг ФС до 10 мг. Однако у этих больных, получающих относительно небольшую дозу Октреотида-лонг ФС, следует продолжать тщательно контролировать сывороточные концентрации ГР и ИФР-1, а также симптомы заболевания.

Пациентам, получающим стабильную дозу препарата, определение концентраций ГР и ИФР-1 следует проводить каждые 6 месяцев.

При *эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы* для больных, у которых п/к введение октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза Октреотида-лонг ФС составляет 20 мг каждые 4 недели. Подкожное введение октреотида следует продолжать еще в течение 2-х недель после первого введения Октреотида-лонг ФС. Для больных, не получавших ранее октреотид п/к, рекомендуется начинать лечение именно с п/к введения октреотида в дозе 100 мкг 3 раза/сут в течение относительно короткого периода времени (примерно 2 недели) с целью оценки его эффективности и общей переносимости. Только после этого назначают Октреотид-лонг ФС по вышеприведенной схеме. В случае, когда терапия Октреотидом-лонг ФС в течение 3-х месяцев обеспечивает адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания, возможно снизить дозу Октреотида-лонг ФС до 10 мг, назначаемых каждые 4 недели. В тех случаях, когда после 3-х месяцев лечения Октреотидом-лонг ФС удалось достичь лишь частичного улучшения, дозу препарата можно увеличить до 30 мг каждые 4 недели. На фоне лечения Октреотидом-лонг ФС в отдельные дни возможно усиление клинических проявлений, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы. В этих случаях рекомендуется дополнительное п/к введение раствора октреотида в дозе, применявшейся до начала лечения Октреотидом-лонг ФС. Это может происходить, главным образом, в первые 2 месяца лечения, пока не достигнуты терапевтические концентрации октреотида в плазме.

При *гормонорезистентном раке предстательной железы* рекомендуемая начальная доза препарата «Октреотид-лонг ФС» составляет 20 мг каждые 4 недели в течение 3-х месяцев.

В дальнейшем дозу препарата корректируют с учетом динамики концентрации простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке, а также клинических симптомов. Если после 3-х месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (снижения ПСА), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 недели. Лечение Октреотидом-лонг ФС сочетают с применением дексаметазона, который назначают внутрь по следующей схеме: 4 мг в сутки в течение 1 месяца, затем 2 мг в сутки в течение 2 недель, затем 1 мг в сутки (поддерживающая доза). Лечение больных, которым ранее проводили медикаментозную антиандрогенную терапию, сочетают с применением аналога гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). При этом инъекцию аналога ГнРГ (пролонгированной формы) проводят 1 раз в 4 недели. Пациентам, получающим Октреотид-лонг ФС, определяют концентрации ПСА следует проводить каждый месяц.

У больных с нарушением функции почек, печени и у пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать режим дозирования Октреотида-лонг ФС.

ПРАВИЛА ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИИ

- Препарат вводится только внутримышечно.
- Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.
- Суспензию Октреотида-лонг ФС готовят непосредственно перед введением с помощью прилагаемого растворителя.
- Перед инъекцией ампулу с растворителем и флакон с препаратом необходимо достать из холодильника и довести до комнатной температуры (требуется 30-50 мин).

- Флакон с Октреотидом-лонг ФС держите строго вертикально!

Легко постукивая по флакону, добейтесь, чтобы весь препарат находился на дне флакона.



- Вскройте упаковку со шприцом, присоедините к нему прилагаемую иглу размером 0,8 мм x 40 мм для забора растворителя (использовать только растворитель, входящий в комплект).
- Вскройте ампулу с растворителем и наберите в шприц все содержимое ампулы с растворителем, установите шприц на дозу 2 мл.



- Снимите пластиковую крышку с флакона с микросферами.

Продезинфицируйте резиновую пробку спиртовым тампоном (прилагается в упаковке).

Вставьте иглу во флакон через центр резиновой пробки.

Не касаясь иглой содержимого флакона, осторожно введите растворитель по внутренней стенке флакона.

Выньте шприц из флакона.



- Не трогайте флакон до тех пор, пока растворитель не смочит полностью все содержимое флакона.

После того как содержимое флакона полностью пропиталось растворителем

(это примерно занимает 2-5 минут), необходимо осторожно, не переворачивая флакон, проверить наличие сухого остатка во флаконе. При обнаружении, оставьте флакон до полного пропитывания.

В течение 30-60 секунд флакон осторожно медленно вращайте до образования однородной суспензии.

Не переворачивайте и не встряхивайте флакон!

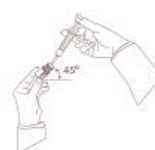


- Подготовьте пациента к инъекции.

Замените иглу на шприце иглой размером 1,2 мм x 50 мм (для набора суспензии). Вставьте иглу через резиновую пробку во флакон. Затем срез иглы опустите вниз и, наклонив флакон под углом 45 градусов, медленно наберите в шприц суспензию полностью. Не переворачивайте флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается.

Сразу после набора суспензии снимите иглу. Замените на иглу для введения препарата размером 1,1 мм x 40 мм, аккуратно переверните шприц и удалите из шприца воздух.

- Суспензию Октреотида-лонг ФС вводят немедленно после приготовления.
- Суспензия Октреотида-лонг ФС не должна смешиваться ни с каким другим лекарственным веществом в одном шприце.
- Продезинфицируйте место инъекции. Введите иглу глубоко в ягодичную мышцу, потяните поршень шприца на себя, чтобы убедиться, что не поврежден кровеносный сосуд.
- Введите медленно суспензию.
- При попадании в кровеносный сосуд следует поменять место инъекции и иглу.
- При закупорке иглы замените ее другой.
- При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать.



ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Критерии оценки частоты развития нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); иногда ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Местные реакции: часто при в/м введении возможны боль, режущая припухлость и высыпания в месте инъекции (как правило, слабо выражены, непродолжительны).

Со стороны пищеварительной системы: часто – спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея; иногда – холецистит; редко – тошнота, рвота, образование камней в желчном пузыре, стеаторея. Хотя выделение жира с калом может возрастать, нет указаний на то, что длительное лечение октреотидом может приводить к нарушению всасывания (мальабсорбции). В редких случаях – явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки. Сообщалось о редких случаях острого панкреатита, развившегося в первые часы или дни п/к применения октреотида. При длительном применении отмечались случаи панкреатита, связанного с холелитиазом.

Имеются отдельные сообщения о развитии нарушений функции печени (острый гепатит без холестаза с нормализацией показателей трансаминаз после отмены октреотида); медленное развитие гипербилирубинемии, сопровождающееся повышением показателей щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы.

Со стороны эндокринной системы: в редких случаях может развиться стойкая гипергликемия, гипогликемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – брадикардия, тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: очень редко – одышка.

Аллергические реакции: редко – гиперчувствительность, сыпь; очень редко – анафилаксия.

Прочие: в редких случаях сообщалось о временном выпадении волос после введения октреотида.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

По известным данным, при применении октреотида в дозе 90 мг каждые 2 недели у больных со злокачественными новообразованиями не было отмечено каких-либо нежелательных явлений.

При однократном в/в болюсном введении октреотида в дозе 1 мг взрослому пациенту описаны такие симптомы, как кратковременная брадикардия, «приливы» крови к лицу, спастические боли в животе, диарея, ощущение пустоты в желудке и тошнота. Все описанные симптомы разрешились в течение 24 часов после введения препарата.

Лечение: симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Октреотид уменьшает всасывание из кишечника циклоспорина и замедляет всасывание циметидина. При одновременном применении октреотида и бромкриптина биодоступность последнего повышается. Имеются литературные данные о том, что аналоги соматостатина могут уменьшать метаболический клиренс веществ, метаболизирующихся ферментами цитохрома P450, что может быть вызвано супрессией ГР. Поскольку невозможно исключить подобные эффекты октреотида, препараты, метаболизирующиеся ферментами системы цитохрома P450 и имеющие узкий терапевтический диапазон доз (например, хинидин и терфенадин) следует назначать с осторожностью.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за больными, так как возможно увеличение размеров опухоли с развитием таких серьезных осложнений, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения. У 15 – 30 % больных, получающих октреотид п/к в течение длительного времени, возможно появление камней в желчном пузыре. Распространенность в общей популяции (возраст 40-60 лет) составляет 5-20 %. Опыт длительного лечения октреотидом пролонгированного действия больных акромегалией, с нейроэндокринными опухолями ЖКТ и поджелудочной железы свидетельствует о том, что октреотид пролонгированного действия в сравнении с октреотидом короткого действия не приводит к повышению частоты образования камней желчного пузыря. Тем не менее, рекомендуется проведение УЗИ желчного пузыря перед началом лечения Октреотидом-лонг ФС и примерно каждые 6 месяцев в процессе лечения. Камни в желчном пузыре, если все-таки они обнаруживаются, как правило, бессимптомные.

У больных сахарным диабетом 1 типа Октреотид-лонг ФС может влиять на обмен глюкозы и, следовательно, снижать потребность во вводимом инсулине. Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и пациентов без сопутствующего нарушения углеводного обмена подкожные инъекции октреотида могут приводить к постпрандиальной гликемии. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови и в случае необходимости корректировать гипогликемическую терапию.

У больных с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию ГР и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Показано систематическое наблюдение за этими больными.

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике. На фоне применения октреотида отмечается снижение содержания цианокобаламина (витамина В₁₂) и отклонение от нормы показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга).

У пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе при применении октреотида рекомендуется контролировать содержание цианокобаламина.

До назначения октреотида больные должны пройти УЗИ желчного пузыря. Во время лечения Октреотидом-лонг ФС следует проводить повторные УЗИ желчного пузыря, предпочтительно, с интервалами 6 – 12 месяцев. Если камни желчного пузыря обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии Октреотидом-лонг ФС по сравнению с возможным риском, связанным с наличием желчных камней. В настоящее время не имеется каких-либо свидетельств того, что октреотид пролонгированного действия неблагоприятно влияет на течение или прогноз уже имеющейся желчнокаменной болезни.

Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения Октреотидом-лонг ФС.

а) Бессимптомные камни желчного пузыря.

Применение Октреотида-лонг ФС можно прекратить или продолжить – в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае не требуется никаких других мер, кроме продолжения проведения осмотров, сделав их, при необходимости, более частыми.

б) Камни желчного пузыря с клинической симптоматикой.

Применение Октреотида-лонг ФС можно прекратить или продолжить – в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае больные следует лечить так же, как и в других случаях желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими транспортными средствами, на работу с движущимися механизмами:

на сегодняшний день не имеется данных о влиянии октреотида на способность водить автомобиль и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, содержащие 10 мг, 20 мг и 30 мг октреотида, во флаконы темного стекла вместимостью 10 мл.

По 2 мл растворителя (маннит, раствор 0,8 %) в ампулы нейтрального стекла. В контурную ячейковую упаковку помещают:

1 флакон с препаратом;

1 ампулу с растворителем;

1 шприц одноразового применения, вместимостью 5 мл;

1 стерильную иглу для растворителя, размером 0,8 мм x 40 мм;

1 стерильную иглу для суспензии, размером 1,2 мм x 50 мм;

1 стерильную иглу для инъекции, размером 1,1 мм x 40 мм;

1 нож для вскрытия ампулы или 1 скарификатор;

2 спиртовые салфетки.

При упаковке растворителя в импортные ампулы, имеющие кольцо для вскрытия или точку разлома, скарификатор ампульный или нож для вскрытия ампул не вкладывают.

1 контурную ячейковую упаковку комплекта вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ.

Микросферы: 2 года. Растворитель: 3 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту врача.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗАО «Ф-Синтез», Россия. Юридический адрес: РФ, 143422, Московская область, Красногорский район, Петрово-Дальнее с.

Тел: (495) 608-33-80. Факс: (495) 608-13-80

e-mail: info@f-sintez.ru. www.f-sintez.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ

ЗАО «Ф-Синтез», Россия. Юридический адрес: РФ, 143422, Московская область, Красногорский район, Петрово-Дальнее с.

Тел: (495) 608-33-80. Факс: (495) 608-13-80. e-mail: info@f-sintez.ru. www.f-sintez.ru