



(51) МПК  
**A61K 38/27** (2006.01)  
**A61K 38/31** (2006.01)  
**A61P 5/02** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2007141935/14**, **13.04.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**13.04.2006**

(30) Конвенционный приоритет:  
**13.04.2005 US 60/670,740**

(43) Дата публикации заявки: **20.05.2009**

(45) Опубликовано: **27.08.2010** Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2003132548 A**, **27.02.2005**. **WO 2005/021023 A**, **10.02.2005**. **МАШКОВСКИЙ М.Д.** Лекарственные средства. - М.: ООО «Новая волна», издатель С.Б.Дивов, 2001, с.5. **КОРЧИСК JJ et al.** "Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly". *Endocrine Reviews*, 2002, v.23, №5, p.834,639. **HERMAN-BONERT VS** (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **13.11.2007**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 2006/003438 (13.04.2006)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 2006/108667 (19.10.2006)**

Адрес для переписки:  
**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
 ООО "Юридическая фирма Городиский и  
 Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364**

(72) Автор(ы):

**ВАН ДЕР ЛЕЛИ Аарт Ян (NL)**

(73) Патентообладатель(и):

**ЭРАСМУС ЮНИВЕРСИТИ МЕДИКАЛ  
 СЕНТР РОТТЕРДАМ (NL)**

**RU 2 397 778 C2**

**RU 2 397 778 C2**

## (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается лечения патологических состояний, связанных с повышенным уровнем гормона роста (ГР) или инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Для этого осуществляют комплексное лечение, включающее введение в разработанных дозах и режимах антагониста

гормона роста и соматостатина или аналога соматостатина. Способ обеспечивает нормализацию уровней ГР и ИФР-1 у пациентов, устойчивых к монотерапии аналогами соматостатина в течение по меньшей мере 6-месячного курса лечения. 6 н. и 9 з.п. ф-лы, 1 табл., 1 ил.

(56) (продолжение):

et al. "Growth receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs". J Clin Endocrinol Metab. 2000 Aug; 85(8):2958-61.

R U 2 3 9 7 7 7 8 8 C 2

R U 2 3 9 7 7 7 8 8 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
**A61K 38/27** (2006.01)  
**A61K 38/31** (2006.01)  
**A61P 5/02** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2007141935/14, 13.04.2006**

(24) Effective date for property rights:  
**13.04.2006**

(30) Priority:  
**13.04.2005 US 60/670,740**

(43) Application published: **20.05.2009**

(45) Date of publication: **27.08.2010 Bull. 24**

(85) Commencement of national phase: **13.11.2007**

(86) PCT application:  
**EP 2006/003438 (13.04.2006)**

(87) PCT publication:  
**WO 2006/108667 (19.10.2006)**

Mail address:  
**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):  
**VAN DER LELI Aart Jan (NL)**

(73) Proprietor(s):  
**EhRASMUS JuNIVERSITI MEDIKAL SENTR  
ROTTERDAM (NL)**

**(54) TREATMENT METHOD**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, and deals with treatment of pathologic states connected with increased level of growth hormone (GH) or insulin-like growth factor 1(IGF). For this purpose realised is complex treatment which includes introduction of growth hormone antagonist and

somatostatin or somatostatin analogue in developed doses and regimens.

EFFECT: method ensures normalisation of GH and IGF-1 levels in patients resistant to monotherapy with somatostatin analogues during at least 6-month treatment course.

15 cl, 1 tbl, 1 dwg, 1 ex

## Родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по заявке с серийным номером 60/670, 740, поданной 13 апреля 2005 года, согласно главе 35, параграфу 119 U.S.C.

## Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу и составам, способным ослаблять эффекты повышенного уровня гормона роста (ГР) в крови. Более подробно, настоящее изобретение относится к снижению уровня ГР и/или уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в крови посредством введения комбинации антагониста ГР с соматостатином или агонистом соматостатина.

Уровень техники, к которому относится изобретение

Практикующим медикам хорошо известны состояния, связанные с избытком ГР. Одним из наиболее известных является акромегалия, которая характеризуется избыточным уровнем ГР в крови, часто по причине аденомы передней доли гипофиза. С акромегалией связан высокий риск заболеваемости (отеки мягких тканей, артралгия, головная боль, потоотделение, утомляемость, сердечно-сосудистые заболевания), инсулинорезистентность и диабет, проблемы со зрением в результате компрессии зрительного нерва аденомой и ранняя смертность. Большинство из биологических следствий и симптомов, связанных с избытком ГР, опосредуются через ИФР-1, который секретируется как печенью, так и многими другими органами-мишенями в результате активации рецептора ГР.

Традиционные подходы к лечению акромегалии включают хирургическое удаление причинной опухоли с или без последующего этапа и обычно длительное медицинское лечение лекарствами, супрессирующими ГР. Обычно в качестве таких препаратов выступают аналоги соматостатина, а именно: ланреотид (Ипсен, Париж, Франция), октреотид (Новартис, Базель, Швейцария) и агонисты дофамина, такие как бромокрептин, каберголин и перголид. Однако хотя агонисты дофаминовых рецепторов обычно с хорошим эффектом успокаивают симптомы, они редко нормализуют уровень ГР.

Ланреотид и октреотид могут снижать уровень ГР и ИФР-1 приблизительно у 90% больных акромегалией. Из их числа приблизительно от половины до двух третей пациентов уровень ГР и ИФР-1 можно снизить до нормального уровня («полный ответ»), в то время как от оставшейся части можно снизить уровень ГР и ИФР-1, хотя и не до уровня нормы («частичный ответ»). Несколько форм аналогов соматостатина с разными дозировками уже доступны или известны экспертам в области фармации.

Для тех приблизительно 10% пациентов, страдающих акромегалией и у которых не наблюдается снижения уровня ГР в ответ на лечение агонистами соматостатина («отсутствие ответа»), стал недавно коммерчески доступным представитель нового класса лекарств (ГР антагонистов) - пегвисомант (сомаверт, Пфайзер, Нью-Йорк, США). Пегвисомант представляет из себя получаемый рекомбинантным способом полипептид из 191 аминокислоты, к которому присоединен полиэтиленгликолевый остаток (т.е. белок подвергся «пегилированию»). Квалифицированным специалистам в области фармации известны различные способы производства рекомбинантных белков, и в особенности, антагонистов гормона роста. (В качестве примера, но не ограничения, можно обратиться к патентам Соединенных Штатов Америки с номерами 5,350,836; 5,681,809; 5,849,535; 5,958,879; 6,057,292 и 6,583,115; номера патентных изданий Соединенных Штатов 20060026719; 20050214762; 20050123558; 20050059577 и 20040071655. Смотрите также Корчичк и соавт., Endocrine Reviews,

(2002), 23(5), ст.623-646.)

Считается, что вместо воздействия на секрецию ГР антагонисты ГР, такие как пегвисомант, конкурентно связываются с рецептором ГР, но не активируют его, таким образом, существенно ослабляют большинство из эффектов повышенного уровня эндогенного циркулирующего ГР (т.е. нормализуют уровень ИФР-1) у большинства (75-95%) больных акромегалией. Пегилирование антагонистов ГР предназначено для удлинения времени полужизни *in vivo* и снижения иммуногенности (Korchick и соавт., *Endocrine Reviews*, (2002), 23(5), стр.623-646).

#### Сущность изобретения

Опыт применения доступных в настоящий момент антагонистов ГР показывает, что в то время как терапевтические агенты этого класса в целом могут быть эффективны в ослаблении большинства негативных эффектов высокого уровня циркулирующего ГР, для эффективной конкуренции за рецептор ГР требуются относительно высокие *in vivo* концентрации антагонистов ГР, следовательно, должны быть назначены высокие дозы (от 10 до 40 мг в день или выше в случае пегвисоманта). Далее, в то время как пегилирование белка предоставляет улучшенное время полужизни в сравнении с непегилированной формой, опыт применения пегвисоманта показывает, что данный тип терапевтического вещества часто требует ежедневного введения с целью поддержания эффективности.

Несмотря на то что некоторые группы пытались расширить схему дозирования, до настоящего изобретения не было показано, что стало возможным значительное снижение ежедневной дозировки этого очень дорогого препарата для значимой части больных акромегалией (смотрите, например, Jehle и соавт., *J.Clin.Endo.Metab.*, 90(3): 1588-1593 (2005); Оценка Европейского Общественного Доклада, Научное Обсуждение, (доступно на [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/somavert/somavert.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/somavert/somavert.htm)).

Таким образом, до настоящего изобретения оставалась серьезная потребность в способе снижения дозировки и/или частоты приема антагонистов ГР с целью достичь положительный клинический исход. Такое снижение повлечет за собой соответствующее снижение числа болезненных инъекций, которые пациенты должны терпеть в настоящее время, а также улучшение качества жизни и готовность пациента соблюдать схему лечения.

Таким образом, в первом аспекте данное изобретение относится к способу ослабления эффектов ГР у человека или другого субъекта, которому требуется подобное ослабление, где способ включает введение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина.

В первом варианте осуществления субъектом является млекопитающее. Предпочтительно, когда млекопитающее является человеком, и более предпочтительно - человеком с повышенным уровнем ГР в плазме крови, и еще более предпочтительно - человеком, страдающим акромегалией или имеющим риск развития акромегалии или ее симптомов.

Согласно первому варианту осуществления предпочтительно, когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и пегвисомант назначается с частотой в пределах приблизительно от раза в сутки до раза в месяц включительно, предпочтительно в пределах от одного раза в три дня (т.е. каждый 2, 3, 4 день) до одного раза в четырнадцать дней включительно, более предпочтительно раз в неделю (то есть каждый 5, 6, 7, 8, 9 день), наиболее предпочтительно около раза в каждые 7 дней.

Также согласно первому варианту осуществления первого аспекта более предпочтительно, когда субъект является человеком, который страдает акромегалией, и агонистом соматостатина является октреотид или ланреотид, и где октреотид или ланреотид назначаются с частотой в пределах примерно от пяти раз в день до одного  
5 раза в шесть месяцев включительно, и более предпочтительно от примерно трех раз в день до примерно одного раза в три месяца включительно, и более предпочтительно от примерно одного раза в день до примерно одного раза в месяц. Более предпочтительно, чтобы, когда в качестве агониста соматостатина выступал  
10 октреотид, использовали октреотид-лар, а когда в качестве агониста соматостатина выступал ланреотид, использовали ланреотид аутогель.

В еще более предпочтительном варианте осуществления первого аспекта субъектом является человек, страдающий акромегалией, антагонистом ГР является пегвисомант, и агонистом соматостатина является октреотид, и конкретно пегвисомант  
15 принимается один раз в неделю и октреотид принимается примерно один раз в месяц.

В следующем, еще более предпочтительном варианте осуществления первого аспекта субъектом является человек, страдающий акромегалией, антагонистом ГР является пегвисомант, и агонистом соматостатина является ланреотид, и конкретно  
20 пегвисомант принимается один раз в неделю и ланреотид принимается примерно один раз в месяц.

Во втором аспекте изобретение относится к способу для снижения дозировки антагониста ГР, необходимого для ослабления эффектов ГР в организме человека или  
25 другого субъекта, в отношении которого требуется подобное ослабление, где способ включает назначение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина.

В первом варианте осуществления второго аспекта субъектом является млекопитающее. Предпочтительно, когда млекопитающее является человеком, и более  
30 предпочтительно - человеком с повышенным уровнем ГР к плазме крови, и еще более предпочтительно - человеком, страдающим акромегалией или имеющим риск развития акромегалии или ее симптомов.

Согласно первому варианту осуществления второго аспекта предпочтительно, когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР  
35 является пегвисомант, и пегвисомант назначается с частотой в пределах приблизительно от раза в сутки до раза в месяц включительно, предпочтительно в пределах от одного раза в три дня (т.е. каждый 2, 3, 4 день) до одного раза в четырнадцать дней включительно, и более предпочтительно раз в неделю (то есть  
40 каждый 5, 6, 7, 8, 9 день), и наиболее предпочтительно около раза в каждые 7 дней.

Также, согласно первому варианту осуществления второго аспекта более предпочтительно, когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и агонистом соматостатина является октреотид или ланреотид, и где октреотид или ланреотид назначаются с частотой в пределах примерно от пяти раз в день до одного  
45 раза в шесть месяцев включительно, и более предпочтительно от примерно трех раз в день до примерно одного раза в три месяца включительно, и более предпочтительно от примерно одного раза в день до примерно одного раза в месяц. Более желательно, чтобы, когда в качестве агониста соматостатина выступит октреотид, использовался  
50 октреотид-лар, а когда в качестве агониста соматостатина выступает ланреотид, использовался ланреотид аутогель.

В еще более предпочтительном варианте осуществления второго аспекта субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является

пегвисомант, и агонистом соматостатина является октреотид, и конкретно пегвисомант принимается один раз в неделю, и октреотид принимается примерно один раз в месяц.

5 В следующем, еще более предпочтительном варианте осуществления второго аспекта субъектом является человек, страдающий акромегалией, а антагонистом ГР является пегвисомант, и агонистом соматостатина является ланреотид, и конкретно пегвисомант принимается один раз в неделю и ланреотид принимается примерно один раз в месяц.

10 В третьем аспекте изобретение относится к способу сокращения частоты приема антагониста ГР, необходимого для снижения эффектов ГР у человека или другого субъекта, которому требуется подобное снижение; способ включает назначение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина.

15 В первом варианте осуществления третьего аспекта субъектом является млекопитающее. Предпочтительно, чтобы млекопитающее было человеком, и более предпочтительно - человеком с повышенным уровнем ГР к плазме крови, и еще более предпочтительно - человеком, страдающим акромегалией или имеющим риск развития акромегалии или ее симптомов.

20 Согласно первому варианту осуществления третьего аспекта предпочтительно, когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и пегвисомант назначается с частотой в пределах приблизительно от раза в сутки до раза в месяц включительно, предпочтительно в пределах от одного раза в три дня (т.е. каждый 2, 3, 4 день) до одного раза в  
25 четырнадцать дней включительно, и более предпочтительно раз в неделю (то есть каждый 5, 6, 7, 8, 9 день), и наиболее предпочтительно около раза в каждые 7 дней.

Также, согласно первому варианту осуществления третьего аспекта более предпочтительно, когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и  
30 агонистом соматостатина является октреотид или ланреотид, и где октреотид или ланреотид назначаются с частотой в пределах примерно от пяти раз в день до одного раза в шесть месяцев включительно, и более предпочтительно от примерно трех раз в день до примерно одного раза в три месяца включительно, и более предпочтительно от примерно одного раза в день до примерно одного раза в месяц. Более желательно,  
35 чтобы, когда в качестве агониста соматостатина выступал октреотид, использовали октреотид-лар, а когда в качестве агониста соматостатина выступал ланреотид, использовали ланреотид аутогель.

В еще более предпочтительном варианте осуществления третьего аспекта  
40 субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и агонистом соматостатина является октреотид, и конкретно пегвисомант принимается один раз в неделю, и октреотид принимается примерно один раз в месяц.

45 В следующем, еще более предпочтительном варианте осуществления третьего аспекта субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и агонистом соматостатина является ланреотид, и конкретно пегвисомант принимается один раз в неделю и ланреотид принимается примерно один раз в месяц.

50 В четвертом аспекте изобретение относится к способу нормализации концентрации ИФР-1 в сыворотке у человека или другого субъекта, которому требуется данная нормализация, где способ включает назначение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина.

В первом варианте осуществления четвертого аспекта субъектом является млекопитающее. Предпочтительно, чтобы млекопитающее было человеком, и более предпочтительно - человеком с повышенным уровнем ГР в плазме крови, и еще более предпочтительно - человеком, страдающим акромегалией или имеющим риск развития акромегалии или ее симптомов.

Согласно первому варианту осуществления четвертого аспекта предпочтительно, когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и пегвисомант назначается с частотой в пределах приблизительно от раза в сутки до раза в месяц включительно, предпочтительно в пределах от одного раза в три дня (т.е. каждый 2, 3, 4 день) до одного раза в четырнадцать дней включительно, и более предпочтительно раз в неделю (то есть каждый 5, 6, 7, 8, 9 день), и наиболее предпочтительно около раза в каждые 7 дней.

Также, согласно первому варианту осуществления четвертого аспекта более предпочтительно, когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и агонистом соматостатина является октреотид или ланреотид, и где октреотид или ланреотид назначаются с частотой в пределах примерно от пяти раз в день до одного раза в шесть месяцев включительно, и более предпочтительно от примерно трех раз в день до примерно одного раза в три месяца включительно, и более предпочтительно от примерно одного раза в день до примерно одного раза в месяц. Предпочтительно, если в качестве агониста соматостатина выступает октреотид, использовался октреотид-лар, а если в качестве агониста соматостатина выступает ланреотид, использовался ланреотид аутогель.

В еще более предпочтительном варианте осуществления четвертого аспекта субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и агонистом соматостатина является октреотид, и конкретно пегвисомант принимается один раз в неделю, и октреотид принимается примерно один раз в месяц.

В следующем, еще более предпочтительном варианте осуществления четвертого аспекта субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и агонистом соматостатина является ланреотид, и конкретно пегвисомант принимается один раз в неделю и ланреотид принимается примерно один раз в месяц.

В пятом аспекте изобретение относится к способу снижения дозировки антагониста ГР, необходимого для снижения концентрации ИФР-1 у человека или другого субъекта, которому требуется подобное снижение, где способ включает назначение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина.

В первом варианте осуществления пятого аспекта субъектом является млекопитающее. Предпочтительно, чтобы млекопитающим являлся человек, и более предпочтительно - человек с повышенным уровнем ГР в плазме крови, и еще более предпочтительно - человек, страдающий акромегалией или имеющий риск развития акромегалии или ее симптомов.

Согласно первому варианту осуществления пятого аспекта предпочтительно, когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и пегвисомант назначается с частотой в пределах приблизительно от раза в сутки до раза в месяц включительно, предпочтительно в пределах от одного раза в три дня (т.е. каждый 2, 3, 4 день) до одного раза в четырнадцать дней включительно, и более предпочтительно раз в неделю (то есть каждый 5, 6, 7, 8, 9 день), и наиболее предпочтительно около раза в каждые 7 дней.

Также, согласно первому варианту осуществления пятого аспекта более предпочтительно, когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и агонистом соматостатина является октреотид или ланреотид, и где октреотид или ланреотид назначаются с частотой в пределах примерно от пяти раз в день до одного  
5 раза в шесть месяцев включительно, и более предпочтительно от примерно трех раз в день до примерно одного раза в три месяца включительно, и более предпочтительно от примерно одного раза в день до примерно одного раза в месяц. Более желательно, чтобы, когда в качестве агониста соматостатина выступал октреотид, использовали  
10 октреотид-лар, а когда в качестве агониста соматостатина выступал ланреотид, использовали ланреотид аутогель.

В еще более предпочтительном варианте осуществления пятого аспекта субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и агонистом соматостатина является октреотид, и конкретно  
15 пегвисомант принимается один раз в неделю, и октреотид принимается примерно один раз в месяц.

В следующем, еще более предпочтительном варианте осуществления пятого аспекта субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР  
20 является пегвисомант, и агонистом соматостатина является ланреотид, и конкретно пегвисомант принимается один раз в неделю и ланреотид принимается примерно один раз в месяц.

В шестом аспекте изобретение относится к способу сокращения частоты приема антагониста ГР, необходимого для нормализации концентрации сывороточного  
25 ИФР-1 у человека или другого субъекта, которому требуется подобное снижение, где способ включает назначение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина.

В первом варианте осуществления шестого аспекта субъектом является  
30 млекопитающее. Предпочтительно, чтобы млекопитающим являлся человек, и более предпочтительно - человек с повышенным уровнем ГР в плазме крови, и еще более предпочтительно - человек, страдающий акромегалией или имеющий риск развития акромегалии или ее симптомов.

Согласно первому варианту осуществления шестого аспекта предпочтительно,  
35 когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и пегвисомант назначается с частотой в пределах приблизительно от раза в сутки до раза в месяц включительно, предпочтительно в пределах от одного раза в три дня (т.е. каждый 2, 3, 4 день) до одного раза в  
40 четырнадцать дней включительно, и более предпочтительно раз в неделю (то есть каждый 5, 6, 7, 8, 9 день), и наиболее предпочтительно около раза в каждые 7 дней.

Также, согласно первому варианту осуществления шестого аспекта более предпочтительно, когда субъектом является человек, страдающий акромегалией, и агонистом соматостатина является октреотид или ланреотид, и где октреотид или  
45 ланреотид назначаются с частотой в пределах примерно от пяти раз в день до одного раза в шесть месяцев включительно, и более предпочтительно от примерно трех раз в день до примерно одного раза в три месяца включительно, и более предпочтительно от примерно одного раза в день до примерно одного раза в месяц. Предпочтительно,  
50 если когда в качестве агониста соматостатина выступает октреотид, использовался октреотид-лар, а если в качестве агониста соматостатина выступает ланреотид, использовался ланреотид аутогель.

В еще более предпочтительном варианте осуществления шестого аспекта субъектом

является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и агонистом соматостатина является октреотид, и конкретно пегвисомант принимается один раз в неделю и октреотид принимается примерно один раз в месяц.

В следующем, еще более предпочтительном варианте осуществления шестого аспекта субъектом является человек, страдающий акромегалией, и антагонистом ГР является пегвисомант, и агонистом соматостатина является ланреотид, и конкретно пегвисомант принимается один раз в неделю и ланреотид принимается примерно один раз в месяц.

Краткое описание чертежа

Чертеж: Нормализация концентрации сывороточного ИФР-1 у 19 пациентов с акромегалией до и после добавления принимаемого раз в неделю пегвисоманта к ежемесячному лечению аналогом соматостатина с высокой дозой на стадии подбора дозы с длительностью лечения 42 недели и максимальным повышением дозы пегвисоманта до 80 мг в неделю. Затемненная площадь соответствует диапазону показателей нормы для ИФР-1 в зависимости от возраста.

Подробное описание изобретения

Пример

В 42-недельном исследовании по подбору дозировок оценивали эффективность комбинации аналогов соматостатина длительного действия, принимаемых раз в месяц, и пегвисоманта, принимаемого раз в неделю, у 26 пациентов с активной акромегалией. Дозировка пегвисоманта повышалась до нормализации уровня ИФР-1 или до достижения недельной дозировки 80 мг. Уровень ИФР-1 нормализовался у 25 пациентов (95%) со средней недельной дозой пегвисоманта 60 мг. Признаков роста опухоли гипофиза не наблюдалось, но у 10% пациентов было отмечено небольшое повышение ферментов печени (38%). Комбинированная терапия могла бы увеличить готовность пациента соблюдать схему лечения, в то же время это может значительно сократить стоимость терапии.

Аналоги соматостатина длительного действия нормализуют уровень сывороточного ИФР-1 у двух третей пациентов [1]. Пегвисомант нормализует уровень ИФР-1 более чем у 90% [2; 3]. По инициативе исследователей провели 42-недельное одноцентровое проспективное открытое исследование, в котором 26 пациентов с акромегалией лечились как аналогом соматостатина длительного действия, так и пегвисомантом. Состояние данных пациентов не поддавалось контролю в результате монотерапии аналогом соматостатина длительного действия по крайней мере в течение шести месяцев до начала испытания. Исследование было одобрено местным комитетом по медицине и этике и все пациенты дали свое согласие. Все пациенты проходили осмотр каждые 6 недель. Месячная поддерживающая дозировка - 30 мг для октреотид-лар (также известного как сандостатин-лар) или 120 мг для ланреотид аутогеля (также известного как соматулин аутогель). Начальная доза пегвисоманта была 25 мг в неделю. Подбор дозировки пегвисоманта осуществлялся до попадания показателя концентрации ИФР-1 в сыворотке в диапазон возрастной нормы. Эффективность оценивалась на 42 неделе, спустя 6 недель после того, как пациенты достигли максимальную допустимую дозу препарата 80 мг. Эффективность оценивалась по результатам, полученным накануне следующего недельного приема пегвисоманта. Концентрация ИФР-1 в сыворотке измерялась иммунометрическим способом (Diagnostic Products Corporation; Los Angeles, USA). Значимость отклонений параметров от исходного уровня оценивалась по критерию Уилкоксона.

Статистическая значимость считалась при значении  $p < 0,05$ .

В таблице представлены исходные данные. После 18-недельного лечения пегвисомантом (то есть как минимум 50 мг пегвисоманта в неделю) концентрация ИФР-1 могла прийти к норме у 21 из 26 субъектов (81%). На 42-й неделе (у 19 из 26 5 пациентов) уровень ИФР-1 достиг нормы на 95%. Средний уровень сывороточного ИФР-1 уменьшился с исходного уровня  $67,7 \pm 29,9$  нмоль/л до самого низкого значения  $24,4 \pm 12,0$  нмоль/л при комбинированном лечении (см. чертеж для индивидуальных изменений). Средняя доза пегвисоманта, необходимая для 10 нормализации концентрации ИФР-1 в плазме, была 60 мг. Интересно, что во второй фазе испытания, в прошлом, (неопубликованные данные) однократная недельная дозировка пегвисоманта 80 мг была эффективна для нормализации ИФР-1 менее чем у трети пациентов. У пациентов, завершивших 6-месячный курс лечения, не было 15 обнаружено никаких признаков роста опухоли по МРТ. У 16% пациентов регрессия опухоли была подтверждена независимым нейрорадиологом (используя способ суммации поверхностей и объемов), включая 18 пациентов, которые не подвергались лучевой терапии. Хотя данные по монотерапии пегвисомантом на сегодняшний день не свидетельствуют о том, что пегвисомант увеличивает размер опухоли, клинический 20 опыт показывает, что применение пегвисоманта, по крайней мере, не предотвращает рост опухоли у некоторых пациентов [4]. У 10 пациентов (38%) наблюдалось легкое, не зависящее от дозировки пегвисоманта и не прогрессирующее повышение печеночных трансаминаз. Пациентов, выпавших из исследования, не было.

В данном исследовании, проверяющем принцип, было показано, что у пациентов, 25 чей уровень ИФР-1 не поддается контролю при месячной монотерапии аналогами соматостатина, нормализация ИФР-1 в сыворотке может быть достигнута прибавлением пегвисоманта еженедельно. Наблюдаемая эффективность 95% приравнивается к эффективности при ежедневном приеме пегвисоманта. Инъекции раз 30 в неделю в отличие от ежедневных могли бы улучшить готовность пациента соблюдать схему лечения. Также, для некоторых пациентов, комбинированная терапия значительно дешевле, чем монотерапия пегвисомантом. В среднем, пациенту, находящемуся на монотерапии пегвисомантом, ежедневно требуется приблизительно 20 мг лекарства. Мы посчитали, что комбинированная терапия, 35 включающая еженедельно 65 мг пегвисоманта, по стоимости будет такая же, как и ежедневная монотерапия 20 мг пегвисоманта. В нашем исследовании средняя доза пегвисоманта, при которой нормализуется уровень ИФР-1 в сыворотке, была 60 мг. Однако в настоящем исследовании 3 пациента уже участвовали в предшествующих 40 испытаниях пегвисоманта. Двоим из них требовалась ежедневная дозировка пегвисоманта 40 мг, а третьему - 35 мг. В настоящем исследовании нормализация ИФР-1 была достигнута при еженедельной дозировке пегвисоманта 60 мг и 80 мг, соответственно. Для пациентов, нуждающихся в 40 мг пегвисоманта при монотерапии, комбинированная терапия может ежегодно сберечь приблизительно 58 тысяч евро 45 (приблизительно 40,3 тысячи английских фунтов; примерно 75,4 тысячи американских долларов). Недавно было опубликовано исследование, в котором монотерапия пегвисомантом проводилась в режиме «через день» [5]. При таком режиме не удалось поддерживать ИФР-1 в пределах значений нормы для разных возрастных групп у 7 50 из 10 пациентов. По-видимому, большинству пациентов, находящихся на монотерапии пегвисомантом, необходим ежедневный прием препарата [5]. При монотерапии пегвисомантом в сравнении с аналогами соматостатина улучшается чувствительность к инсулину [6]. Хотя мы не изучали конкретно этот вопрос, можно было бы ожидать,

что монотерапия пегвисомантом в сравнении с комбинированной схемой лечения имеет благоприятное влияние на чувствительность к инсулину, в то время как аналоги соматостатина снижают чувствительность к инсулину [6].

Для конкуренции с меньшим уровнем ГР, например, при совместной терапии аналогами соматостатина, необходимо меньшее количество пегвисоманта. Также, более низкий уровень инсулина в воротной вене в результате терапии аналогами соматостатина будет снижать число доступных рецепторов ГР на поверхности гепатоцитов [7]. Аналоги соматостатина также могут увеличивать уровень пегвисоманта посредством неизвестных механизмов [4].

В итоге, ежемесячная комбинированная терапия высокими дозировками аналогов соматостатина длительного действия и еженедельными подкожными введениями пегвисоманта настолько же эффективна, как и ежедневная монотерапия пегвисомантом.

#### Литература

1. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. Clin. Endocrinol. (Oxf) 2003; 58(4):387-99.

2. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N. Engl. J. Med. 2000; 342(16):1171-7.

3. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet 2001, 358(9295). 1754-9.

4. van der Lely AJ, Muller A, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA et al. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. J. Clin. Endocrinol. Metab 2001; 86(2):478-81.

5. Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab 2005; 90(3):1588-93.

6. Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP et al Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. Eur. J. Endocrinol. 2003; 149(6):521-7.

7. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Waters MJ, Ho KK. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. J. Clin. Endocrinol. Metab 2000; 85(12):4712-20.

Исходные данные (26 пациентов)		Таблица
Средний возраст	51 год (31-79 лет) (станд.откл. 12,6 лет)	
Распределение по возрасту		
<40 лет	5 (19%)	
40-49	9 (35%)	
50-59	7 (27%)	
≥60	5 (19%)	
Половое соотношение	15 мужчин (58%) 11 женщин	
Исходный уровень ИФР-1	Среднее: 66,7 нмоль/л, станд. откл. 29,9 нмоль Медиана: 61,1 нмоль/л, диапазон 34-122	
1-2 ВУН	12 (46%)	
2-3 ВУН	9 (35%)	
>3 ВУН	5 (19%)	

	Исходный уровень ГР	Среднее: 10,5 мкг/л, станд.откл. 15,3 мкг/л Медиана: 5,2 мкг/л, диапазон 0,4-69,8
	Предшествующее лечение	
	ТНГ и ЛТ вместе	8 (31%)
5	Только ГНГ	4 (15%)
	Ни ТНГ, ни ЛТ	14 (54%)
	Гипофизарная недостаточность	
	пангипопитуитаризм	6 (23%)
	Без гипопитуитаризма	9 (35%)
10	Недостаточность по 1-2 осям	11 (42%)
	Аналоги соматостатина длительного действия	
	Ланреотид аутогель	21 (81%)
	Октреотид Лар	5 (19%)
	Размер аденомы гипофиза	
	Макроаденома	12 (46%)
15	Микроаденома	14 (54%)

Исходные данные от 26 пациентов с биохимически активной акромегалией несмотря на длительное лечение высокими дозами аналогов соматостатина. (ВУН = верхний уровень нормы; ТНГ = трансназальная гипофизэктомия; ЛТ = лучевая терапия).

#### Формула изобретения

1. Способ ослабления уровней гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) у человека или другого субъекта, которому требуется подобное ослабление, где способ включает введение субъекту как антагониста гормона роста, так и соматостатина или агониста соматостатина, причем указанный субъект проявляет зависимые от возраста уровни ИФР-1 в сыворотке выше нормы, которые не поддаются контролю по меньшей мере шестимесячной монотерапии аналогами соматостатина.

2. Способ снижения дозы антагониста гормона роста, необходимого для ослабления уровней гормона роста у человека или другого субъекта, которому требуется подобное ослабление, где способ включает введение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина, причем указанный субъект проявляет зависимые от возраста уровни ИФР-1 в сыворотке выше нормы, которые не поддаются контролю по меньшей мере шестимесячной монотерапии аналогами соматостатина.

3. Способ снижения частоты приема антагониста гормона роста, необходимого для ослабления уровней гормона роста у человека или другого субъекта, которому требуется подобное ослабление, где способ включает введение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина, причем указанный субъект проявляет зависимые от возраста уровни ИФР-1 в сыворотке выше нормы, которые не поддаются контролю по меньшей мере шестимесячной монотерапии аналогами соматостатина.

4. Способ нормализации концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке у человека или другого субъекта, которому требуется подобная нормализация, где способ включает введение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина, причем указанный субъект проявляет зависимые от возраста уровни ИФР-1 в сыворотке выше нормы, которые не поддаются контролю по меньшей мере шестимесячной монотерапии аналогами соматостатина.

5. Способ снижения дозировки антагониста гормона роста, необходимого для нормализации концентрации ИФР-1 в сыворотке у человека или другого субъекта, которому требуется подобная нормализация, где способ включает введение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина, причем указанный субъект проявляет зависимость от возраста уровни ИФР-1 в сыворотке выше нормы, которые не поддаются контролю по меньшей мере шестимесячной монотерапии аналогами соматостатина.

6. Способ снижения частоты приема антагониста гормона роста, необходимого для нормализации концентрации ИФР-1 в сыворотке у человека или другого субъекта, которому требуется подобная нормализация, где способ включает введение субъекту как антагониста ГР, так и соматостатина или агониста соматостатина, причем указанный субъект проявляет зависимость от возраста уровни ИФР-1 в сыворотке выше нормы, которые не поддаются контролю по меньшей мере шестимесячной монотерапии аналогами соматостатина.

7. Способ по любому из пп.1-6, где субъектом является человек.

8. Способ по п.7, где антагонист гормона роста содержит пегвисомант.

9. Способ по п.8, где агонист соматостатина содержит октреотид или ланреотид.

10. Способ по п.9, где октреотид или ланреотид принимаются с частотой от приблизительно одного раза в день до одного раза в месяц.

11. Способ по п.10, где октреотид или ланреотид принимаются с частотой приблизительно один раз в месяц.

12. Способ по п.11, где пегвисомант принимается с частотой от приблизительно одного раза в день до одного раза в семь дней.

13. Способ по п.12, где пегвисомант принимается с частотой один раз в семь дней.

14. Способ по п.13, где октреотид принимается в виде октреотид-лар.

15. Способ по п.13, где ланреотид принимается в виде ланреотид аутогель.

