

APLICAȚIILE CLINICE ALE SANDOSTATINULUI (OCTREOTID)

R. Baloescu*

REZUMAT

Sunt prezentate principalele indicații ale Sandostatinului respectiv: acromegalia, adenoame hipofizare secretante de TSH, adenoame hipofizare nefuncționale, boala Graves, diabetul zaharat, tumori endocrine gastroenteropancreatice, cancerul de sân, cancerul de tiroidă, cancerul de pancreas, hipotensiunea, hipoglicemia.

Sunt arătate principiile de posologie și administrare, interacțiunile medicamentoase și reacțiile adverse.

Cuvinte cheie: Sandostatin, indicații, contraindicații, posologie, interacțiuni, reacții adverse.

Sandostatinul este un octapeptid derivat sintetic al somatostatinelor naturale. Față de compusul natural, Sandostatinul prezintă aceleași activități având însă avantajul unei acțiuni prelungite și astfel posibilitatea utilizării sale în terapeutică. Diverse aspecte de structură, mecanism de acțiune, farmacologie și farmacocinetică au fost prezentate într-un alt articol din această revistă (Nr. 4/1998).

Sandostatinul, prin inhibarea secreției anormal crescute a hormonului de creștere (GH), a TSH-ului și a peptidelor din sistemul endocrino-gastroenteropancreatic (GEP), are numeroase acțiuni, respectiv o serie de indicații terapeutice importante.

Ca și somatostatinelor, Sandostatinul inhibă la nivelul tractului digestiv următoarele activități:

- secreția endocrină pancreatică (insulina, glucagon și polipeptid pancreatic);
- majoritatea hormonilor gastrointestinali (motilina, GIP-ul, VIP-ul, cholecistokina, secretina, gastrina);
- secrețiile exocrine ale stomacului, intestinului, pancreasului și secrețiile biliare;
- inhibă motilitatea gastrointestinală și biliară;
- reduce fluxul sanguin splanhnic.

Spre deosebire de somatostatinele naturale, Sandostatinul are, așa cum s-a mai arătat, un efect prelungit, aspectul cel mai important care condiționează utilitatea terapeutică. Pe lângă aceasta, Sandostatinul are și o mare selectivitate față de secreția de GH și de glucagon. Substanța are avantajul că nu prezintă efecte de rebound în cazul întreruperii tratamentului.

În cadrul articolului de față sunt prezentate schematic principalele indicații terapeutice ca și unele aspecte privind posologia, modul de administrare, reacții adverse și interacțiuni medicamentoase. Toate aceste aspecte sunt corelate cu caracteristicile farmacocinetice și farmacodinamice prezentate în articolul anterior.

Principalele indicații terapeutice pot fi schematizate astfel:

ABSTRACT

Indications of Sandostatin

In this article the principals indications of Sandostatin: acromegaly, TSH-secreting pituitary adenomas, non-functioning pituitary adenomas, Graves'disease, diabetes mellitus, gastroenteropancreatic (GEP) endocrine tumours, breast cancer, thyroid cancer, pancreatic cancer, hypotension, hypoglycaemia are presented.

The dosage and administration, drug interaction, contra-indications, side-effect are also indicated.

Key words: Sandostatin, indications, contra-indications, dosage, interactions, side effects.

1. Endocrinologie

- 1.1. Acromegalia
- 1.2. Adenoame hipofizare nesecretante de GH
 - 1.2.1. Adenoame hipofizare secretante de TSH
 - 1.2.2. Gonadotropinumul
 - 1.2.3. Adenoame hipofizare nefuncționale
- 1.3. Sindromul Cushing
- 1.4. Boala Graves
- 1.5. Diabetul zaharat
- 1.6. Boala Paget
- 1.7. Boala ovarului polichistic

2. Gastroenterologie

- 2.1. Tumori endocrine gastroenteropancreatice
 - 2.1.1. Sindromul carcinoid
 - 2.1.2. Insulinumul
 - 2.1.3. VIP-omul
 - 2.1.4. Glucagonumul
 - 2.1.5. Gastrinomul/Sindromul Zollinger-Ellison

3. Oncologie

- 3.1. Cancerul de sân
- 3.2. Cancerul de tiroidă
- 3.3. Cancerul de pancreas

4. Diverse

- 4.1. Hipotensiunea
- 4.2. Sistemul nervos central
 - 4.2.1. Boala Alzheimer
 - 4.2.2. Durerea
- 4.3. Hipoglicemia

1.1. Acromegalia

Numeroase studii clinice au arătat eficiența Sandostatinului în tratamentul acromegaliei. Într-un studiu controlat comparativ cu placebo timp de 14 zile, Sandostatinul administrat în doza de 200 μg la 8 ore a determinat reducerea semnificativă a nivelelor plasmatiche ale GH-ului. La grupul placebo nu s-a observat o scădere a GH-ului ci doar variații spontane obișnuite.

Un studiu retrospectiv a arătat că majoritatea pacienților tratați cu Sandostatin au avut rezultate superioare față de

*Dr. René Baloescu - doctor în Științe Medicale, medic primar endocrinolog, Institutul de endocrinologie C.I. Parhon - București

tratamentele cu bromcriptină. S-a demonstrat clar că în aceleași celule adenomatoase pot coexista GH și TSH; doze de 50 - 100 μg Sandostatin administrate de 3 ori pe zi timp de 3 luni și jumătate au scăzut GH-ul și TSH-ul seric la pacienții cu acromegalie și hipertiroidism. Efectul inhibitor al Sandostatatinului este diferențiat: Sandostatinul inhibă secreția de GH de 5 ori mai puternic decât cea de TSH.

După 2 până la 4 săptămâni de tratament se observă la majoritatea pacienților reducerea tumefacției țesuturilor moi, a paresteziei cefaleei, asteniei și hiperhidrozei. S-a observat de asemenea o reducere a dimensiunilor tumorii hipofizare și o îmbunătățire a câmpului vizual cât și a acuității vizuale. Astfel, în unele cazuri s-a observat o reducere a volumului tumorii între 20 - 50% după 6 luni de tratament; unii autori au observat reduceri și mai importante (70 - 90%).

Tratamentul cu Sandostatin în acromegalie este indicat în special la bolnavii la care secreția hormonului de creștere nu s-a normalizat după tratament chirurgical și/sau radioterapic. Sandostatinul este de asemenea indicat în cazul bolnavilor cu adenoame mari, expansive sau invazive în care intervenția chirurgicală nu este posibilă.

Posologia trebuie adaptată în funcție de răspuns, respectiv de nivelurile hormonului de creștere și ale I.G.F.-1 urmărindu-se obținerea unor valori normale. Este recomandabil ca tratamentul să înceapă cu doza minimă eficientă de 300 $\mu\text{g}/\text{zi}$, respectiv 100 μg de 3 ori pe zi. Această doză va fi eventual mărită în fiecare lună în funcție de răspuns. Administrarea se face pe cale subcutanată, o injecție la fiecare 8 ore.

1.2. Adenoame hipofizare nesecretante de GH

1.2.1. Adenoame hipofizare secretante de TSH

Hipertiroidismul determinat de o secreție nespecifică a TSH-ului poate rezulta fie de la adenoame hipofizare secretante de TSH (secreție nespecifică neoplazică de ărotropină; n-IST) sau din rezistența selectivă hipofizară la acțiunea hormonului tiroidian (secreție nespecifică non-neoplazică; nn-IST). Tratamentul diferă între aceste două situații: intervenția chirurgicală este recomandată pentru n-IST, iar supresante TSH sunt preferate pentru nn-IST.

Sandostatinul este mai puțin eficient la pacienții cu nn-IST. La cei cu n-IST Sandostatinul determină un status eutiroidian, micșorarea tumorii, restaurarea câmpului vizual.

Sandostatinul este indicat în cadrul adenoamelor tireotrope primitive, în cazul în care secreția nu s-a normalizat după tratament chirurgical sau și radioterapic.

Produsul este indicat de asemenea în cazurile în care tratamentul chirurgical sau radioterapic nu sunt posibile.

1.2.2. Gonadotropinul

Adenomul hipofizar secretant de FSH poate fi sensibil la terapia combinată cu lisuride (agonist dopaminergic) și Sandostatin în doză de 100 - 400 μg de 3 ori/zi s.c.

1.2.3. Adenoamele hipofizare nefuncționale

De Bruin și colab. au raportat tratamentul cu Sandostatin 1200 $\mu\text{g}/\text{zi}$ la pacienții cu microadenoame hipofizare nefuncționale. Nici o micșorare a tumorii n-a fost raportată

în nici un caz în timpul tratamentului. Îmbunătățiri minore ale câmpului vizual au fost notate de pacienții înșiși în primele 3 săptămâni ale terapiei. Nivelurile medii ale FSH-ului seric au scăzut semnificativ.

1.2.4. Boala Graves

Sandostatinul (100 μg de 3 ori/zi s.c.) s-a dovedit că îmbunătățește oftalmopatia Graves. Imunoreactivitatea la IGF-1 a fost remarcată la mușchii extraoculari și în celulele grase ale pacienților cu oftalmopatie Graves. Sandostatinul poate să aibă efecte asupra oftalmopatiei Graves mediată via inhibiția sintezei IGF-1.

O acumulare crescută a glicozaminoglicanilor (GAG) a fost raportată în țesutul retrobulbar a oftalmopatiei Graves. Excreția urinară a GAG-ului este crescută la astfel de pacienți și a fost redusă prin Sandostatin.

2.1. Tumori endocrine gastroenteropancreatice

Sandostatinul este util în tratamentul tumorilor carcinoide, VIP-omelor, glucagonomelor, gastrinomelor, sindromul Zollinger-Ellison, insulinoamelor.

Medicamentul nu reprezintă un tratament antitumoral și deci nu are o acțiune curativă.

2.1.1. Sindromul carcinoid

Tumorile carcinoide maligne prezintă aproximativ aceleași simptome clinice caracterizate prin vasodilatație cutanată, diaree, hipotensiune, dureri musculo-scheletale, transpirații, palpitații, greață sau astm, efecte care sunt inhibitate de Sandostatin. Se produce o suprimare sau reducere a diareei severe sau episoadelor de vasodilatație cutanată care însoțește afecțiunea. La mulți bolnavi se poate observa o scădere a nivelului serotoninei plasmatice ca și reducerea eliminării urinare de acid 5-hidroxiindolacetic. Dacă nu se obțin rezultate în decurs de o săptămână se va renunța la tratament. Sandostatinul va fi indicat în sindroamele carcinoide după ce a fost exclusă posibilitatea existenței unor tumori intestinale obstructive.

Posologia este de 200 - 400 μg pe zi, respectiv câte 2 injecții a 100 sau 200 $\mu\text{g}/\text{zi}$. În unele cazuri de tumori carcinoide este necesară o posologie mai mare și anume 200 - 500 μg de 3 ori pe zi fără a depăși doza maximă de 1500 $\mu\text{g}/\text{zi}$.

2.1.2. Insulinomul

Deși îndepărtarea chirurgicală a tumorii este tratamentul preferat, adeseori este necesară o terapie medicamentoasă preoperatorie.

Hipoglicemia hiperinsulinică persistentă la copii (PHHD), înainte numită nesidioblastoza este o tulburare rară caracterizată prin creșterea concentrației insulinei circulante. Pancreatectomia subtotală este necesară, dar poate conduce la complicații serioase după un timp. Sandostatinul s-a dovedit a avea succes în câteva studii care au cuprins un număr total de 11 pacienți cu PHHD: hipoglicemia fiind controlată printr-o varietate mare de regimuri a dozelor. Înteruperea tratamentului a condus la revenirea hipoglicemiei.

2.1.3. VIP-omul

Această tumoră se caracterizează printr-o producție crescută de peptidă intestinală vaso-activă (VIP).

O corectare a tulburărilor hidroelectrolitice și un tratament cu Sandostatin sunt recomandate ca măsuri preoperative în controlul diareei la pacienții cu VIP-oame. Hipercalcemia apare la 25% - 27% din pacienții cu VIP-oame și s-a raportat folosirea cu succes a Sandostatinului în aceste cazuri.

Tratamentul pe termen lung cu Sandostatin s.c. perfuzie continuă a produs un excelent control clinic al simptomelor și o reducere a mărimii tumorii la pacienții cu diaree apoasă, hipocalcemie și aclorhidie datorate VIP-oamelor.

2.1.4. Glucagonomul

Glucagonomul este una din tipurile cele mai rare de tumori pancreatice endocrine.

Sandostatinul poate exercita un efect inhibitoriu asupra hormonilor pancreatici prin inhibiția procesului peptidic sau a secreției la pacienții cu insule de celule tumorale metastazice.

2.1.5. Gastrinomul/sindromul Zollinger-Ellison

Sindromul Zollinger-Ellison este produs de gastrinoame și se caracterizează prin concentrații plasmatiche mari de gastrină și prin hipersecreția de acid gastric.

Sandostatinul, în monoterapie sau în asocierea cu antihistaminele H_2 , poate reduce manifestările determinate de hipersecreția acidă și alte simptome printre care și diareea. Sandostatinul poate reduce eritemul facial determinat de producția de peptidă. Spre deosebire de antihistaminicele H_2 Sandostatinul controlează atât hipersecreția cât și diareea.

Posologia este cea folosită și în alte tumori ale sistemului endocrin gastroenteropancreatic.

3.1. Cancerul de sân

A fost raportată folosirea combinată a Sandostatinului și a bromcriptinei pentru perioade de la 2 săptămâni până la 6 luni în supresia PRL-ei serice, GH-ului, IGF-1 și nivelurilor bLH-ului și creșterea tumorii la pacienții cu cancer de sân avansat.

Multe tumori de sân au fost demonstrate a fi pozitive receptor IGF-1 și dovezi indică că IGF-1 ar putea fi unul din cei mai importanți mitogeni ai cancerului de sân.

Astfel, scăderea concentrațiilor plasmatiche de IGF-1 prin terapia cu Sandostatin poate să reducă proliferarea neoplasmului de sân. Sandostatinul a fost de asemenea dovedit a avea efecte antiproliferative discrete. Deoarece multe celule de cancer de sân conțin receptori atât pentru PRL cât și GH și deoarece studii au dovedit ca bromcriptina poate să cauzeze scăderea indexului în tumorile de sân s-a sugerat un rol potențial pentru terapia combinată Sandostatin și bromcriptina pentru inhibiția simultană atât a GH-ului cât și a PRL-ei în cancerul de sân.

3.2. Cancerul de tiroidă

Diferite peptide, ca glucagonul și GHRH-ul sunt cunoscute că influențează secreția calcitoninei din celulele parafoliculare via adenilatciclazei. Sandostatinul s-a dovedit că modulează secreția calcitoninei și și-a demonstrat eficacitatea în scăderea nivelurilor calcitoninei în carcinomul tiroidian medular (MTC).

4. Diverse

4.1. Hipotensiunea ortostatică

La pacienții cu hipotensiune cronică doze mici de Sandostatin au avut un efect presor la toți pacienții cu insuficiență progresivă autonomă, atrofie multiplă sistematică și neuropatie diabetică, autonomă, dar nu la pacienții cu hipotensiune ortostatică simpato-tonică.

4.2.2. Durerea

Rațiunea pentru uzul Sandostatinului în reducerea durerii își are originea în interneuronii cornului dorsal al măduvei spinării și efectul său inhibitor asupra neuronilor nociceptivi.

S-a studiat eficacitatea Sandostatinului în reducerea durerii refractară la opiacee. S-a raportat o reducere semnificativă a scorului intensității durerii medii după 1 săptămână de tratament, cu o scădere concomitentă în exigențele analgeziei (scăderea narcoticului). Nu au fost raportate efecte adverse.

De asemenea s-a raportat folosirea cu succes a Sandostatinului în ameliorarea durerii craniofaciale la pacienții cu sindrom dureros facial cronic/durere de cap vasculară. Performanța medicamentului a fost apreciată de fiecare pacient în timpul fiecărui episod dureros; Sandostatinul a ameliorat durerea cu alinare subiectivă "foarte bună" și "bună" la opt atacuri.

S-a utilizat de asemenea Sandostatinul în tratamentul hiperesteziei/durere arzătoare la o serie de pacienți. Soluția topică a inclus Sandostatin și dimetilsulfoxid (DMSO) (un agent penetrant care are un efect terapeutic independent). Alinarea durerii complete a survenit la 2/3 din pacienți a căror durere a fost de origine musculoscheletală.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la unul dintre componenți.

Graviditate și alăptare. Cu toate că experimentele pe animale nu au arătat un efect embriotoxic sau teratogen Sandostatinul este contraindicat în cursul gestației și a alăptării. Această contraindicație se bazează pe faptul că substanța este un antagonist al hormonului de creștere ca și a unor rezultate experimentale cu unii analogi ai Sandostatinului.

Precauții

În cazul bolnavilor fără diabet se pot observa creșteri ale glicemiei, de cele mai multe ori transitorii, manifestări care nu necesită o insulinoterapie.

La bolnavii diabetici care nu sunt insulino-dependenți este necesară o supraveghere a glicemiei.

La bolnavii diabetici insulino-dependenți Sandostatinul poate reduce necesarul de insulină cu 30 - 50%. Ca urmare, bolnavii trebuie supravegheați atent.

În cursul tratamentului prelungit este necesar să se supravegheze la fiecare 6 luni vezica biliară (ecografie).

În cazul în care apare o steatoză este necesară administrarea de enzime pancreatice.

Supravegherea sistematică a funcției hepatice și renale în cazul insuficienței acestor organe și adaptarea posologiei.

La bolnavii cu tumori hipofizare este necesară urmărirea volumului tumorii.

Nu există o experiență în utilizarea la copil.

Interacțiuni medicamentoase

Reducerea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei (administrare orală) prin scăderea ratei de absorbție intestinale a ciclosporinei. În consecință este necesară o adaptare a dozelor de ciclosporină: creștere, în cursul tratamentului cu Sandostatin și respectiv o reducere după întreruperea tratamentului.

Întârzierea absorbției cimetidinei.

Risc de hipoglicemie prin insulină datorită scăderii necesarului de insulină ca urmare a reducerii secreției de glucagon. Este necesară o adaptare a dozelor de insulină în cursul tratamentului cu Sandostatin.

Reacții adverse

a. Reacții de intoleranță locală

Acestea constau în durere, senzație de arsură, hiperemie și edem la locul injectării. Reacțiile sunt de scurtă durată (aproximativ 15 minute) și pot fi reduse dacă soluția este la temperatura camerei sau se folosesc volume mai mici. Se va schimba locul administrării la fiecare injecție.

b. Reacții gastrointestinale

Se pot observa: anorexie, greață, vomă, colici abdominale, meteorism, flatulență, scaune moi, diaree, steatoree. Rareori poate produce manifestări care să sugereze o ocluzie intestinală acută (distensie abdominală, dureri abdominale, apăsare musculară). Astfel de manifestări digestive pot fi reduse dacă medicamentul se va administra la un interval suficient după mese (între mese sau înainte de culcare). În tratamente de durată pot apare calculi biliari. Înaintea începerii tratamentului se va face o explorare ecografică a vezicii biliare. În tratamentele de lungă durată se face examen ecografic al vezicii biliare la fiecare 6 - 12 luni. La bolnavii care au calculi biliari la începutul tratamentului se va evalua beneficiul tratamentului cu Sandostatin față de riscul posibil, determinat, de calculoza biliară. Nu există date privind posibilitatea aproximării evoluției sau prognosticului a unor calculi biliari preexistenți. În cazul în care sub tratament cu Sandostatin apar calculi asimptomatici tratamentul va fi apreciat în funcție de beneficiul terapeutic respectiv continuarea sau întreruperea sa. Nu sunt necesare alte măsuri în afară de supravegherea bolnavului.

La bolnavii la care apare o calculoză biliară simptomatică tratamentul cu Sandostatin va fi continuat sau oprit în funcție de raportul beneficiu-risc. Tratamentul litiazei este cel obișnuit.

Rareori pot apare după administrarea cronică fenomene de disfuncție hepatică sau biliară. Astfel se poate observa hepatită fără colestază; creștere lentă a bilirubinemiei cu creșterea fosfatazei alcaline a γ -glutamil-transferazei și într-o măsură mai redusă a transaminazelor care se normalizează la întreruperea tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Akestrom G.:** Surgical treatment of carcinoids and endocrine pancreatic tumors, *Acta. Oncol.* 28: 409 - 414 (1989)

2. **Anderson E., Ferguson J.E., Morten H., Shalet S.M.:** Serum immunoreactive and bioactive lactogenic hormones in advanced breast cancer patients treated with bromocriptine and octreotide. *European Journal of Cancer*, 29A: 209 - 217, (1992).

3. **Bauer F.E., Hummel M., Merki H.S.:** Long-acting somatostatin analog controls acid and gastric secretion in benign, not in malignant Zollinger-Ellison syndrome, *J. Clin. Gastroenterol.* 11, No 3, 282 - 286 (1989)

4. **Beyer J., Maerz N., Lehnert H.:** Effects of a somatostatin analogue on blood glucose level and hormone secretion in patients reactive hypoglycaemia, *Acta Endocrinologica* 126, (Suppl. 4), p. 103, Abstr. No. 162 (1992)

5. **Chang T.C., Kao S.C.S., Huang K.M.:** Octreotide and Graves ophthalmopathy and pretibial myxoedema, *Brit. Med. J.* 304: p.158 (1992)

6. **Fukushima H., Ueno S., Sakakida M.:** Inhibitory effects of a somatostatin analog on pancreatic hormone secretion in a patient with glucagonoma syndrome, *Biomed. Res.* 9, Suppl. 3: 75 - 80 (1988).

7. **Hoeldtke R.D., Israel B.C.:** Treatment of orthostatic hypotension with octreotide, *J. Clin. Endocr. Metab.* 68: 1051 - 1059 (1989).

8. **Katznelson L., Oppenheim D.S., Coughlin J.K., Kliman B.:** Chronic somatostatin analog administration in patients with a-subunit-secreting pituitary tumors. *J. Clin. Endocr. Metab.* 75: 1318 - 1325 (1992).

9. **Lunetta M., Di Mauro M., Le Moli R.:** The effects of octreotide on glucose levels in insulin dependent diabetics not controlled with insulin treatment, *Minerva Endocrinologica* 17: 7 - 12 (1992).

10. **Sassolas G., Fossati P., Chanson P.:** Experience of a six-month treatment with sandostatin at increasing doses in acromegaly, *Horm. Res.* 31, 51 - 54 (1989).

11. **Stehouwer C.D.A., Lems W.F., Fischer H.R.A.:** Aggravation of hypoglycemia in insulinoma patients by the long-acting somatostatin analogue octreotide. *Acta Endocr.* 121: 34 - 40 (1989)

12. **Tauber J.P., Babin Th., Tauber M.T.:** Long-term effects of continuous subcutaneous infusion of the somatostatin analog octreotide in the treatment of acromegaly *J. Clin. Endocr. metab.* 68: 917 - 924 (1989).

13. **Vinik A., Moattari A.R.:** Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome. *Dig. Dis. Sci* 34, Suppl. 145 - 279 (1989).

14. **Vinik A.L., Tsai S., Moattari A.R.:** Somatostatin analogue (SMS 201 - 995) in patients with gastrinomas, *Surgery* 104: 834 - 842 (1989).

15. **Weidlich G., Scherthaner G., Ammerer H.P., Brenner H.:** Follicle-stimulating hormone secreting pituitary tumour treated by somatostatin and dopamine agonist. *Acta Endocrinologica* 126 (Suppl. 4), p. 130, Abstr. No. 215 (1992).