

# Застосування гормону росту за різних форм низькорослості в дітей

У листопаді 2023 р. в Чернівцях відбулося чергове засідання освітнього проєкту «Школа ендокринолога» з онлайн-трансляцією по всій Україні. У рамках заходу було розглянуто актуальні питання, які стосуються ендокринологічних захворювань та їхніх ускладнень, консервативного та хірургічного лікування таких станів, а також ведення хворих із супутньою патологією. Цього разу йшлося не лише про найпоширеніші ендокринологічні захворювання, з якими мало не щодня стикаються лікарі у своїй рутинній практиці, а й про більш рідкісні патології. Зокрема, про різні форми низькорослості в дітей і можливості терапії цих станів. На жаль, діагностика захворювання нерідко запізнюється, а низькорослість тягне за собою цілу низку психологічних і соціальних проблем. Саме цій темі була присвячена доповідь доктора медичних наук, професора, завідувача відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Наталі Андріївни Спринчук.

**Ключові слова:** ендокринологічні захворювання, гормон росту, інсуліноподібний фактор росту, низькорослість, ідіопатична низькорослість.



Н.А. Спринчук

## Проблема низькорослості

Протягом життя людина з низькорослістю стикається з певними психологічними та соціальними проблемами, зокрема:

- 56% помилково вважають, що вік молодший;
  - 48% зазнають булінгу;
  - 27% відчувають інше ставлення до них дорослих та інших дітей;
  - 26% відчувають соціальний дискомфорт;
  - 25% уникають участі у змаганнях та масових заходах.
- Крім того, низькорослість має **значний емоційний вплив**:
- 63% турбує їх зріст;
  - 38% непокояться з приводу їх відмінностей від однолітків;
  - 33% мають низьку самооцінку;
  - 21% переживають щодо свого подальшого розвитку;
  - 21% перебувають у пригніченому стані і відчувають образ;
  - 18% збентежені.

Отже, з огляду на значний травматичний вплив на якість життя пацієнтів із низькорослістю, вибір – лікувати чи не лікувати цей стан за наявності показань – не залишає сумнівів: лікувати!

Дефіцит ГР (ДГР) є клінічним синдромом, зумовленим зменшенням синтезу ГР або зниженням чутливості тканин до нього. ДГР може виникнути в будь-якому віці, є результатом як вроджених, так і набутих розладів, може бути як ізольованим, так і складовою множинної недостатності гіпофіза.

До вроджених причин ДГР належать: мутації генів, що кодують ГР, ГР-рецептор, рецептор рилізінг-гормону ГР (РГГР) і різні фактори транскрипції.

Іншою групою причин можуть бути структурні дефекти гіпоталамо-гіпофізарної ділянки: синдром «порожнього» турецького сідла, септо-оптична дисплазія, гіпоплазія гіпофіза, внутрішньочерепні пухлини, черепно-мозкові травми (ЧМТ), інфекція центральної нервової системи (ЦНС), інфаркт (синдром Шихана), інфільтративне/гранулематозне захворювання (саркоїдоз, гістіоцитоз, туберкульоз) та ін.

Лікування гіпоталамо-гіпофізарних уражень (променева терапія та хіміотерапія) також може спричинити ДГР.

## Критерії відбору для діагностики недостатності ГР у дітей

Якщо раніше показанням до призначення обстеження і подальшої терапії були явні генетичні порушення (наприклад, синдром Шерешевського–Тернера) і дефіцит соматотропного гормону, то сьогодні критерії відбору таких дітей значно розширилися, а саме:

- антропометричні показники: дефіцит росту – нижче  $-2,0$  SD (SD – standard deviation, стандартне відхилення) від популяційної медіани для заданих хронологічного віку і статі;
- швидкість росту – важливий кумулятивний показник динаміки росту в часі – становить  $<1,0$  SD. Виникає в дітей з органічними ураженнями і проявляється як зупинка раніше нормальної динаміки росту в будь-якому віці;
- кістковий вік – відставання більш ніж на 2 роки.

## Визначення рівня інсуліноподібного фактора росту-1 – перший крок у діагностиці ДГР

Визначення рівня інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) може використовуватись як скринінговий тест діагностики ДГР завдяки високій специфічності (72%) і тому, що рівень ІФР-1 практично не змінюється впродовж доби.

Рівень ІФР-1 напряму залежить від віку, статі та стадії статевого дозрівання і може знижуватись у разі ДГР, неповноцінного харчування, некомпенсованої патології печінки, нирок та інших паренхіматозних органів тощо.

Тому, коли ми бачимо, що є зниження рівня ІФР-1, – це ще не означає, що є зниження рівня ГР і потрібні подальші дослідження.

## Діагностика недостатності ГР

Визначення базального рівня ГР сироватки та нічного піку мало інформативні, але можуть бути корисними. Більш інформативним є **визначення спонтанних викидів ГР** – протягом доби кожні 3-5 год до 20 нг/мл, час напіввиведення гормону становить 10-20 хвилин. Це дуже корисний метод дослідження за наявності протипоказань до проведення стимуляційних тестів або в разі відмови батьків від їх проведення. Катетер встановлюють на кілька годин і кожні 30 хв здійснюють забір крові. У разі спонтанного викиду ГР його вдається зафіксувати.

Стимуляційні тести – золотий стандарт діагностики. Для його проведення застосовують інсулін, аргінін, глюкагон, грелін (масиморелін), клонідин. У нормі рівень ГР піднімається до  $\geq 10$  нг/мл.

Треба зазначити, що на сьогодні поняття часткової недостатності ГР, яке застосовували раніше, відсутнє. Можливі індивідуальні коливання його рівня, тому точка відхилення становить 10 нг/мл. Варто пам'ятати, що ЧМТ, субарахноїдальний крововилив і променева терапія можуть мати транзиторні наслідки, тому стимуляційні тести проводять не раніше ніж через 12 міс після події.

Ще один показник, який можна використовувати для диференційної діагностики справжньої недостатності ГР з його дефіцитом за наявності соматичних причин, – це **визначення рівня ІФР-1-зв'язувального білка 3 (ІФР-1-ЗБ-3)**, який регулюється ГР, напряму корелює з рівнем ІФР-1, але, на відміну ІФР-1, менше залежить від індексу маси тіла (ІМТ).

## Діагностика недостатності ГР у період пубертату

Діагностика недостатності ГР у період пубертату лишається дискусійним питанням, але останнім часом все більше рекомендацій пропонують призначати статеві стероїди перед провокаційним тестом на ДГР у хлопчиків віком понад 11 років і дівчаток віком понад 10 років із прогнозованим ростом у межах  $-2$  SD із метою запобігання некоректному лікуванню ГР дітей із конституціональною затримкою росту. Найліпші доступні докази існують для хлопчиків, але їх екстраполюють і на дівчат.

Розумним підходом для дівчаток буде призначення перорально 2 мг (1 мг для маси тіла  $<20$  кг)  $\beta$ -естрадіолу (не етинілестріолу) два вечори поспіль перед тестом. У хлопчиків можна застосовувати тестостерон в/м у дозі 50-100 мг депопрепарату за тиждень перед тестом.

Ця рекомендація стосується пацієнтів, які раніше не отримували препарати ГР, а також тих пацієнтів, які мають біологічний статус, подібний до пубертатного – старше 10 років. Якщо біологічний статус менший (6-7 років), а хронологічний більший (10-11 років), то призначати ці препарати є недоцільним.

У процесі діагностики необхідно враховувати чинники, які здатні впливати на рівень ГР. Так, основними фізіологічними стимуляторами секреції та вивільнення ГР є глибокий сон, фізичне навантаження, голод і гіпоглікемія, стрес, статеві стероїди, амінокислоти (аргінін, лейцин).

До факторів, які пригнічують секрецію ГР, належать ожиріння, глюкокортикоїди, глюкоза, гіпотиреоз, ІФР-1 (негативний зворотний зв'язок),  $\beta$ -адренергічні стимулятори та вільні жирні кислоти.

## Редіагностика недостатності ГР

Редіагностику проводять не завжди і не всім пацієнтам. Потреба в ній може виникати:

- у постпубертатному періоді та в дорослих для уточнення або підтвердження діагнозу;
- за умови ізольованої недостатності ГР та після опромінення;
- через місяць після відміни лікування препаратами рекомбінантного ГР (рГР).

При діагностуванні ізольованої соматотропної недостатності ГР у дитинстві діагноз у дорослих підтверджується в 30-50% випадків. Важливість і необхідність терапії ізольованої соматотропної недостатності ГР в дорослих, яка в них була свого часу діагностована в дитинстві, уже доведені.

## Діагностику не проводять пацієнтам:

- із множинною недостатністю аденогіпофіза (вроджена, генетична або післяопераційна) за умови рівня ІФР-1  $<-2$  SDS (standard deviation score, коефіцієнт стандартного відхилення);
- зі вродженими вадами гіпоталамо-гіпофізарної ділянки за рівня ІФР-1  $<-2$  SDS;
- з ідіопатичним ізольованим ДГР за рівня ІФР-1  $<-2$  SDS.

Тест на толерантність до інсуліну є золотим стандартом діагностики ДГР у дорослих і в перехідний період. Граничний рівень ГР 5,6 мкг/л мав найвищу діагностичну точність для прогнозування стійкого ДГР із чутливістю 77%, специфічністю 93%, правильністю діагнозу 87%.

Тест зі стимуляцією глюкагоном є перспективною альтернативою в дорослих, але не був схвалений під час перехідного періоду.

## Лікування недостатності ГР у дітей

Основною метою лікування недостатності ГР у дітей є досягнення оптимального кінцевого зросту. Тому до закриття епіфізарних зон призначають рГР у дозі 0,025-0,033 мг/кг/добу. Як правило, ця доза є достатньою в переважній більшості випадків і не потребує подальшого титрування під час вибору ефективного препарату з доведеною ефективністю, до яких належить соматропін – Генотропін® (Pfizer, США).

З метою контролю ефективності лікування рекомендують визначати рівень ІФР-1 і швидкість росту кожні 3-4 місяці.

## Біологічно неактивний ГР

У разі біологічно неактивного ГР (БНГР) низькорослість поєднується з нормальним або навіть підвищеним рівнем соматотропного гормону (СТГ), але зменшенням чутливості периферичних тканин до дії ГР, тому призначення препаратів ГР буде неефективним, а час і кошти пацієнта будуть витрачені даремно. У цьому разі призначають препарати соматомедину, який, на жаль, поки не зареєстрований в Україні.

Лабораторними критеріями БНГР є: рівень СТГ нормальний або підвищений, рівень ІФР-1 значно нижчий, обов'язковий критерій – відсутність соматичної патології та нормальний ІМТ. Також діагноз підтверджує позитивний тест на чутливість до ГР (4-денна проба). Його проводять для диференційної діагностики синдрому БНГР з нечутливістю рецепторів до ГР. Вводять ГР у дозі 0,033 мг/кг/добу протягом 4 днів увечері, на 1-й і 5-й день уранці визначають рівень ІФР-1. Пробу вважають позитивною в разі підвищення рівня ІФР-1 у  $\geq 2$  рази.

Продовження на стор. 8.

# Застосування гормону росту за різних форм низькорослості в дітей

Продовження. Початок на стор. 3.

Остаточний діагноз встановлюють у разі медико-генетичного підтвердження, оскільки нерідко спостерігають змішані форми БНГР та нечутливості рецепторів до нього, тому в разі позитивної 4-денної проби призначають препарати рГР у дозі 0,35-0,05 мг/кг/добу з індивідуальним титруванням.

## Низькорослість і пубертат

Відсутність ростового «стрибка» у дітей під час статевого дозрівання потрібно розцінювати як прояв часткової соматотропної недостатності (необхідне проведення тестів на стимуляцію ГР), навіть якщо до цього періоду зріст відповідав нормальним показникам. У такому разі показано призначення препаратів ГР, починаючи з пубертату.

У США отримано схвалення на застосування вищих доз гормону в пацієнтів із ДГР під час статевого розвитку (індивідуальне титрування ГР) від 0,3 мг/кг/тиж (0,043 мг/кг/добу) до 0,7 мг/кг/тиж (0,1 мг/кг/добу). Це дуже висока доза, однак за умови регулярної оцінки показників і своєчасного титрування вона може бути виправдана, особливо в разі ідіопатичної низькорослості (ІН).

## Ідіопатична низькорослість

Під ІН розуміють зріст нижче -2 SD відносно віку і статі. Існують форми ІН – сімейна і не сімейна із затримкою пубертату та без неї.

Критеріями ІН є нормальні довжина та маса тіла під час народження, відсутність диспропорцій у будові тіла, хронічних системних захворювань (з боку серця, легень, нирок та ін.), психоемоційних (стресових) чинників, аліментарних факторів і ферментопатій, інших ендокринопатій.

Для діагностики проводять дослідження функції СТГ (нормальна), рівня ІФР-1 (нормальний або на нижній межі норми), пробу на продукування ІФР-1 до ГР (слабо позитивна).

Під час диференційної діагностики треба звернути увагу на непропорційну низькорослість.

**Наявність диспропорцій** є показанням для проведення молекулярних досліджень найпоширеніших скелетних дисплазій (FGFR3, SHOX, NPR2, COMP, COL9A1, COL9A2, COL9A3, MATN3), оскільки такі пацієнти погано відповідають на терапію ГР через знижену чутливість рецепторів (переважно периферичних) до ГР.

**Якщо низькорослість є пропорційною** і має пренатальне походження, необхідно проаналізувати хромосомотип та синдроми. Каріотипування показано для виключення хромосомотипатій. Якщо є підозра на специфічний синдром із відомим молекулярним дефектом, треба провести молекулярне дослідження для його підтвердження. Якщо немає підозри на конкретний діагноз, можуть бути показані загально-геномні асоційовані дослідження або дослідження екзомів.

## Скринінгові дослідження для уточнення ІН:

- лабораторні: загальний аналіз крові, рівень креатиніну, електролітів, бікарбонатів, фосфату кальцію, альбуміну, тиреотропного гормону (ТТГ), Т4 вільного та ІФР-1;
- рекомендується скринінг на целіакію та ферментопатії. Рівень СТГ у таких пацієнтів у нормі, рівень ІФР-1 знижений, і, як правило, виявляють підвищення вмісту аланінамінотрансферази (АЛТ). Правильна корекція ферментопатій у цьому випадку забезпечує дуже швидкий результат;
- каріотип треба визначати в усіх дівчат із незрозумілим низьким зростом, а також у низьких хлопчиків із супутніми аномаліями статевих органів;
- необхідно проводити рентгенологічне дослідження кистей та оцінювати рентген-вік. Це дає вказівки на потенціал

росту дитини і звужує диференційну діагностику. Гормональна недостатність завжди супроводжується відставанням біологічного віку, тоді як для генетичних порушень це не характерно – відставання біологічного віку відсутнє або незначне;

- обстеження скелета потрібно проводити в пацієнтів із підозрою на хондродисплазію з аномальними пропорціями тіла або з SDS росту, значно нижчим за середній зріст батьків. Пацієнта має проконсультувати ортопед.

## Лікування ІН

При лікуванні ІН рекомендовано призначити ГР кожній дитині зі зростом <-2,25 SD. Однак у клінічній практиці доводиться стикатися з тим, що ця точка відхилення вже запізнилася і в такому разі не вдається досягти тих результатів, на які можна було б розраховувати, якщо почати терапію при затримці росту <-2 SD. У деяких країнах саме цей показник є точкою відхилення і показанням для початку терапії.

Дослідження показали, що застосування ГР збільшує середній зріст у корогата, але спостерігають помітну індивідуальну варіабельність, у тому числі є особи, які не реагують на лікування.

Подальшу оцінку користі застосування ГР пропонують проводити за SDS росту та психосоціальним станом протягом 12 міс після початку його застосування та оптимізації дози.

Розпочинати лікування ГР пропонують із дози 0,24 мг/кг/тиж (0,035 мг/кг/добу), деяким пацієнтам потрібна доза до 0,47 мг/кг/тиж (0,067 мг/кг/добу).

Золотим стандартом терапії низькорослості є препарат Генотропін® (Соматропін [походження рДНК] для ін'єкцій), нову інструкцію якого було перероблено і затверджено в жовтні 2023 року. Препарат показаний для лікування ІН, тобто низькорослості без ДГР, визначеної за SDS <-2,25 (темпи зростання, за яких досягнення нормального діапазону зросту в дорослому віці є малоймовірним), у дітей із незакритими епіфізарними зонами росту, в яких діагностична оцінка виключає інші причини низькорослості, що потребують спостереження або лікування за допомогою інших засобів.

## Питання безпеки застосування ГР

При проведенні терапії ГР слід проводити скринінг можливих негативних проявів і безпеки лікування в усіх категоріях реципієнтів, а саме:

- визначення рівнів ІФР-1 як моніторинг адекватності дози ГР;
- зниження дози ГР, якщо рівні ІФР-1 перевищують референтний діапазон для віку та стадії статевого дозрівання;
- оцінка функції надниркових залоз і щитоподібної залози після початку терапії ГР і розгляд питання про призначення або підвищення доз гідрокортизону і/або левотироксину;
- оцінка та контроль метаболізму глюкози;
- консультації щодо ризику неоплазії;
- рекомендації щодо можливих несприятливих наслідків: внутрішньочерепної гіпертензії, епіфізеолізу головки стегнової кістки, прогресування наявного сколіозу (у пацієнтів із 3-4-ю стадією, необхідно порадитися з ортопедом на початку терапії, щоб уникнути прогресування захворювання).

Прийом ГР скасовують у таких випадках: злоякісні пухлини, швидкість росту менш ніж 2-2,5 см/рік (низька чутливість до ГР, наявність автоантитіл до ГР, закриті зони росту), кістковий вік у хлопчиків >16 років, у дівчат >15 років, досягнення бажаного зросту.

Зниження дози рГР необхідне в разі серйозних негативних проявів, маніфестації цукрового діабету, загострення внутрішньочерепної гіпертензії тощо.

## Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР)

Ще одна патологія, яка є причиною великої кількості питань і дискусій, – це ЗВУР, щодо якої було досягнуто консенсусу у 2023 р. (International Consensus Guidelines on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood, 2023). Цю міжнародну настанову розроблено експертами в галузі малого гестаційного віку (SGA) 10 педіатричних ендокринних товариств з усього світу. Усі експерти проголосували за сильні сторони рекомендацій, які дають нове та клінічно значуще уявлення про етіологію ЗВУР, у тому числі нові знання про епігенетичні причини. Наведено віддалені наслідки ЗВУР, нові варіанти лікування, у тому числі з використанням агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (аГРГ) на додаток до ГР. Для діагностики ЗВУР рекомендовано проводити точну антропометрію з використанням національних діаграм зросту.

## Диференційна діагностика та лікування ЗВУР

Дітей віком 2 роки зі ЗВУР та стійким низьким зростом <-2,5 SDS або дітей віком 3-4 роки зі зростом <-2 SDS потрібно направляти на діагностичне обстеження (рівні СТГ, ІФР-1). Якщо причина ЗВУР була пов'язана не з плодом, а з плацентарною недостатністю через патологію в матері, такі діти досить швидко відновлюються і наздоганяють у розвитку своїх однолітків. У разі дисморфічних ознак, серйозних вад розвитку, мікроцефалії, інтелектуальної недостатності та/або наявності ознак скелетної дисплазії треба розглянути можливість генетичного тестування.

Застосування ГР у дозі 0,033-0,067 мг/кг/добу рекомендовано в разі стійкого низького зросту в дітей віком 3-4 роки. Треба розглянути можливість додавання аГРГ до ГР на початку статевого дозрівання протягом 2 років, якщо очікуваний зріст дорослої людини буде нижче за -2,5 SDS. Усім дорослим особам молодого віку, народженим зі ЗВУР, потрібна консультація, щоб вести здоровий спосіб життя для запобігання кардіометаболічним ускладненням.

## Застосування препаратів ГР в разі передчасного статевого розвитку

Проблема передчасного статевого дозрівання полягає в тому, що діти мають високорослість і є вищими за своїх однолітків, але якщо прорахувати кінцевий зріст, він буде низьким, тому що в таких дітей дуже швидко закриваються зони росту. Інша проблема в цій категорії пацієнтів – необхідність тривалого (декілька років) призначення аГРГ, що уповільнює процес статевого дозрівання, але знижує концентрацію ГР і такі діти згодом можуть відставати в рості.

Препарати ГР рекомендовано призначити пацієнтам, що застосовують аГРГ, за умови зниження швидкості росту в результаті зменшення концентрації ГР та ІФР-1. Рекомендовані дози – такі самі, як і в разі ДГР. Підсумовуючи, наводимо зручну схему ведення пацієнтів із порушеннями росту залежно від рівня ІФР-1 в процесі діагностики (див. рис.).

## Новинки в лікуванні ДГР

Наразі в Україні проходить реєстрацію пролонгований препарат ГР для щотижневого введення – Енжела® (соматрогон) (Pfizer, США).

Дефіцит ГР є найпоширенішим дефіцитом гормону гіпофіза в дітей, його основними клінічними ознаками є низький зріст і низька швидкість росту. Точна своєчасна діагностика і лікування є критично важливими для поліпшення результатів у дітей із ДГР. Дотримання щоденної терапії ГР є неоптимальним, що впливає на результати лікування, тому застосування пацієнтами препаратів ГР тривалої дії має вищий комплаєнс і сприяє поліпшенню клінічних результатів.

Соматрогон (Енжела®) – нова молекулярна структура, що містить 3 копії СТР (carboxyl-terminal peptide) з бета-ланцюгом рГР, таким чином збільшуючи період напіврозпаду, що дає можливість застосовувати препарат 1 раз на тиждень. Дослідження фази 2 і 3 продемонстрували подібну річну швидкість росту, досягнуту за допомогою застосування соматрогону 1 раз на тиждень і соматропіну 1 раз на добу. Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, були реакції в місці ін'єкції. Щотижневе введення соматрогону загалом добре переносилося пацієнтами з ДГР. Технологія СТР дає можливість використовувати соматрогон (Енжела®) у пролонгованому дозуванні. **Період напіввиведення соматрогону становить 28,2 год, тоді як період напіврозпаду рГР – 2-3 год. Механізм дії – подібний до такого рГР.**

## Висновки

- ✓ Життя з низькорослістю зумовлює значні психологічні проблеми.
- ✓ Дітям з ІН та ЗВУР, поряд із ДГР, схвалено застосування препаратів ГР.
- ✓ В Україні тільки Генотропін® показаний для лікування ІН у дозі від 0,035 до 0,067 мг/кг/добу.
- ✓ Застосування препаратів ГР пролонгованої дії в дітей із низькорослістю демонструє клінічну ефективність завдяки більш високій прихильності педіатричної популяції до лікування.

Підготувала Ірина Чумак

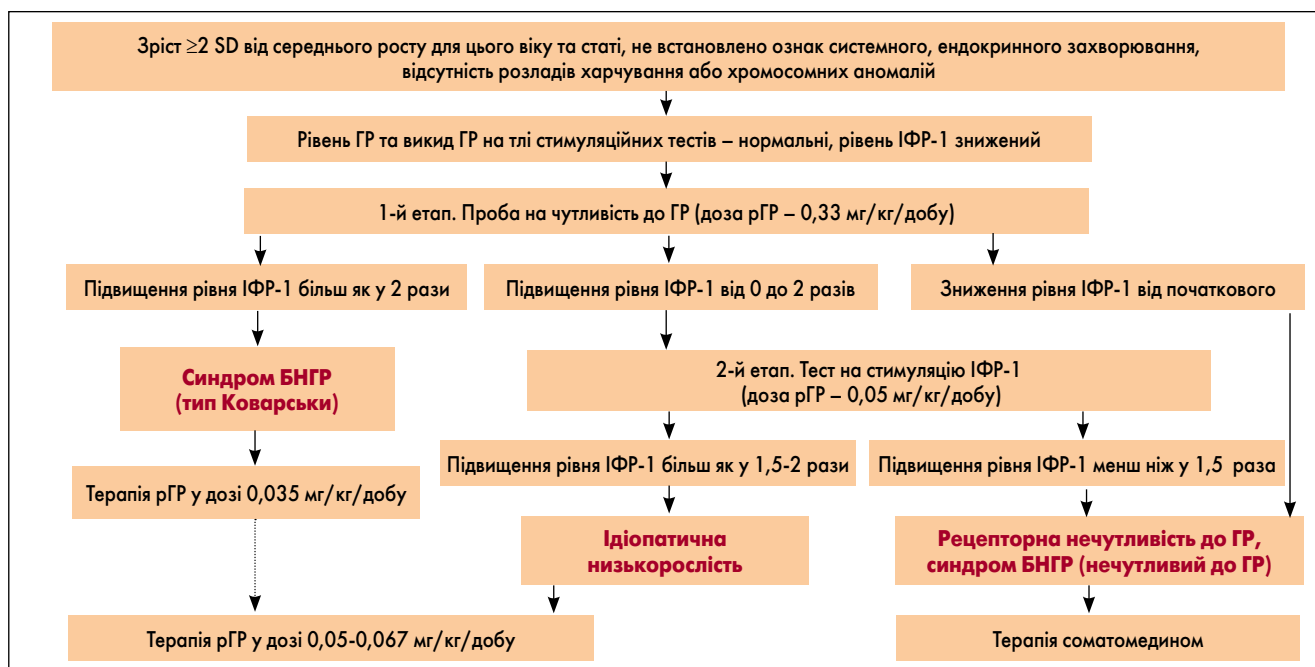


Рис. Проба на генерацію ІФР-1 до ГР



# Генотропін®

соматропін



БІЛЬШЕ  
**35**  
РОКІВ<sup>1</sup>

Новий показ

## Генотропін® має визнану довгострокову ефективність та безпеку у лікуванні порушень росту у дітей<sup>2,3,4</sup>

Маючи доведений профіль ефективності та безпеки, Генотропін® продовжує отримувати підтвердження надійними реальними даними з найбільшої бази даних пацієнтів з розладами ГР у дітей.<sup>1,2</sup>

- Ідіопатична низкорослість
- Синдром Шерешевського-Тернера
- Малий зріст для гестаційного віку
- Хронічна ниркова недостатність
- Синдром Прадера-Віллі
- Дефіцит гормону росту у дітей

<sup>1</sup> Литература: 1. Rankin M, et al. Horm Res Paediatr 2017;87(1):30-41. 2. Maghnie M, et al. Presented at ESPE congress, 22-26 September 2021. 3. Stockholm Y and Kava W. Clin Endocrinol (Oxf) 2018;88(4):515-526. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Генотропін зареєстрована Наказом МОЗ України 04.02.2020 № 236 Р/з НР/ЛМ/11798/01/1, UA/11798/01/02, 03.08.2023 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України від 30.10.2023 № 1866.

**ГЕНОТРОПІН®** (соматотропін) порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій; 5,3 мг: 1 попередньо наповнена ручка, що містить 1 двокамерний картридж (передня камера з порошком та задня камера з розчинником), у картонній коробці. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату.**  
**Показання до застосування:** Діти. Порушення росту через недостатню секрецію гормону росту (дефіцит гормону росту). Порушення росту, пов'язане із синдромом Тернера або хронічною нирковою недостатністю. Порушення росту (величина стандартного відхилення поточного зросту менше -2,5 і величина стандартного відхилення генетично зумовленого зросту менше -1) у дітей низького зросту, які народилися меншими за норму для свого гестаційного віку, зі стандартним відхиленням у масі та/або довжині тіла менше -2, і не змогли досягти вікової норми зросту (величина стандартного відхилення швидкості росту менше 0 протягом останнього року) до досягнення ними 4 років і більше. Синдром Прадера-Віллі, з метою покращення росту і будови тіла. Діагноз синдрому Прадера-Віллі слід підтвердити відповідними генетичними тестами. Генотропін® показаний для лікування ідіопатичної низкорослості, тобто низькорослості без дефіциту гормону росту, визначеної за коефіцієнтом стандартного відхилення < -2,25 (темпи зростання, при яких малоімовірно є досягнення нормального діапазону зросту у дорослому віці), у дітей з незкріпленими епіфізарними зонами росту, у яких діагностична оцінка виключає інші причини низькорослості, що потребують спостереження або лікування іншими засобами. **Дорослі.** Замісна терапія для дорослих з вираженим дефіцитом гормону росту. Пацієнти з дефіцитом гормону росту тяжкого ступеня, пов'язаним із множинним гормональним дефіцитом внаслідок відомої патології гіпоталамуса або гіпофіза, а також пацієнти, які мають дефіцит хоча б одного з гормонів гіпофіза, за винятком пролактину. Пацієнти, у яких виник дефіцит гормону росту в дитячому віці внаслідок спадкових, генетичних, набутих або невідомих причин (Більш детально дивись повну інструкцію лікарського засобу). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. Соматропін заборонено призначати при наявності будь-яких ознак активності пухлини. Внутрішньочерепні пухлини повинні бути неактивні, а також перед початком терапії гормону росту потрібно закінчити протипухлинну терапію. При наявності будь-яких ознак пухлинного росту лікування слід припинити. Генотропін® не слід застосовувати для стимуляції росту дітям із закритими епіфізарними зонами росту. Лікування препаратом Генотропін® протипоказано пацієнтам, які перебувають у гострому критичному стані внаслідок ускладнення операції на відкритому серці, на черевній порожнині, у результаті множинної травми, гострої дихальної недостатності або інших подібних станів. **Спосіб застосування та дози:** дозування та режим застосування слід підбирати індивідуально. Ін'єкцію слід виконувати підшкірно та змінювати місце введення для запобігання ліпоатрофії. **Затримка росту через недостатню секрецію гормону росту у дітей.** Зазвичай рекомендується доза 0,025-0,035 мг/кг маси тіла на добу або 0,7-1,0 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу. **Синдром Прадера-Віллі, з метою покращення росту і будови тіла в дітей.** Зазвичай слід призначати по 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1,0 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу). Не слід перевищувати добову дозу 2,7 мг. **Затримка росту через синдром Тернера.** Рекомендована доза становить 0,045-0,050 мг/кг маси тіла на добу або 1,4 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу. **Затримка росту в низьких дітей, які народилися малими для свого гестаційного віку.** Зазвичай рекомендується доза 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу) до досягнення остаточно зросту. **Дорослі пацієнти з дефіцитом гормону росту.** Для пацієнтів, які продовжують терапію гормону росту після виникнення дефіциту гормону росту в дитячому віці, рекомендована доза становить 0,2-0,5 мг на добу. Для пацієнтів, у яких дефіцит гормону росту виник у дорослому віці, терапію слід розпочинати з низької дози: 0,15-0,3 мг на добу. Дозу слід поступово збільшувати залежно від індивідуальних потреб пацієнта, що визначається концентрацією ІФР-1 (Більш детально дивись повну інструкцію лікарського засобу). **Побічні реакції:** найчастішими небажаними явищами були: парестезія (дорослі), синдром крапального каналу (дорослі), артралгія (дорослі), міалгія (дорослі), скрутість кінцівок (дорослі), артралгія (діти), периферичні набряки (дорослі), реакція в місці ін'єкції (діти). Загалом ці побічні реакції слабко чи помірно виражені, виникають протягом перших місяців лікування та зникають спонтанно або після зниження дози. Частота цих побічних реакцій залежить від дози препарату та віку пацієнта. Можливо, частота обернено пропорційна віку пацієнта, коли виникла недостатність гормону росту (Більш детально дивись повну інструкцію лікарського засобу). **Особливості застосування:** соматропін може знижувати чутливість до інсуліну. Для пацієнтів із цукровим діабетом після початку терапії соматропіном може бути потрібна корекція дози інсуліну. У пацієнтів із гіпопитуїтаризмом, які отримують стандартну замісну терапію, необхідно ретельно контролювати можливий вплив терапії гормону росту на функцію щитовидної залози. Якщо жінка, яка застосовує соматропін, починає пероральну терапію естрогенами, можливо, потрібно буде зменшення дози соматропіну, щоб уникнути надлишку гормону росту та/або побічних ефектів. У разі тяжкого або частого головного болю, порушень зору, нудоти та/або блювотки рекомендується провести офтальмоскопію для виявлення набряку зорового нерва. Досвід застосування пацієнтам віком від 80 років обмежений. Лікування пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі слід завжди поєднувати з низькокалорійною дієтою. Перед початком лікування соматропіном у пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі слід провести оцінку щодо наявності ознак обструкції верхніх дихальних шляхів, аліне під час сну або респіраторних інфекцій. Перед початком лікування дітей, які народилися малими для свого гестаційного віку, слід виключити можливість впливу інших медичних причин або засобів лікування на порушення росту. У разі хронічної ниркової недостатності функція нирок до початку лікування має бути нижча 50% від норми (Більш детально дивись повну інструкцію лікарського засобу). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** одночасне застосування з глюкокортикоїдами пригнічує стимулюючий вплив препаратів соматропіну на швидкість росту (Більш детально дивись повну інструкцію лікарського засобу). **Фармакологічні властивості:** соматропін сильний метаболічний гормон, який відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів, вуглеводів і білків. Соматропін продукується в клітинах *Escherichia coli* шляхом технології рекомбінантних ДНК. У дітей з недостатністю ендогенного гормону росту соматропін прискорює лінійний ріст скелета та швидкість росту. Як у дорослих, так і в дітей соматропін підтримує нормальну будову тіла завдяки підвищенню засвоєння нітрогену, прискоренню росту скелетних м'язів і мобілізації жиру в організмі. Крім стимуляції ліполізу, соматропін зменшує надходження тригліцеридів у жирові депо. Концентрації ІФР-1 (інсуліноподібного фактора росту, тип 1) і ІФР35-3 (зв'язуючого білка інсуліноподібного фактора росту, тип 3) у сироватці крові підвищуються під впливом соматропіну. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Термін придатності:** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2-8°C в оригінальній упаковці для захисту від світла. Відновлений розчин може зберігатися при температурі 2-8°C протягом 28 днів у оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Рестраційне посвідчення:** № UA/11798/01/01; UA/11798/01/02. Затверджено Наказом МОЗ України № 236 від 04.02.2020 р. Зміни внесено 30.10.2023 р. Наказом МОЗ України № 1866.

FP-GEN-LKR-0037



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Грінченка, 4в. Тел. (044) 391-60-50. З питань медичної інформації звертайтеся на електронну адресу MedInfo.Ukraine@pfizer.com