



Контрольная форма запроса на терапевтическое использование (ТИ):

**Дефицит гормона роста и другие показания для терапии
гормоном роста – взрослые, дети и подростки**

Запрещенные субстанции: гормон роста

Данная контрольная форма предназначена для ознакомления спортсмена и его врача с требованиями к запросу на ТИ, которая позволяет КТИ оценить, удовлетворяются ли соответствующие критерии Международного стандарта по терапевтическому использованию (МСТИ).

Обратите внимание, что одной только заполненной формы запроса на ТИ недостаточно; ДОЛЖНЫ быть представлены подтверждающие документы. Заполненный запрос на ТИ и контрольная форма НЕ гарантируют получение разрешения на ТИ. Однако в некоторых случаях корректный запрос может не включать каждый элемент из контрольной формы.

<input type="checkbox"/>	Форма запроса на ТИ должна включать:
<input type="checkbox"/>	Все разделы должны заполняться разборчивым почерком
<input type="checkbox"/>	Вся информация должна быть представлена на русском языке
<input type="checkbox"/>	Подпись лечащего врача
<input type="checkbox"/>	Подпись спортсмена
<input type="checkbox"/>	Медицинское заключение должно включать следующие детали:
<input type="checkbox"/>	Генетические или приобретенные причины гипоталамо-гипофизарного заболевания (например, опухоль гипофиза; перенесенные операции, облучения черепно-мозговой области, травматическое повреждение мозга), наличие дефицита других гормонов гипофиза и информация, подтверждающая диагноз дефицита гормона роста(ГР): А) Взрослые (дебют недостаточности): усталость, низкая физическая работоспособность, абдоминальное ожирение, нарушение психосоциальной функции Б) Дети и подростки:низкорослость и замедление роста; детская терапия гормонами роста
<input type="checkbox"/>	Медицинский осмотр: Клинические признаки дефицита ГР у взрослых, такие как центральное ожирение, бледный цвет лица, тонкая сухая кожа, редкие волосы на теле, а для пациента в переходном возрасте - признаки незрелости развития или соматической незрелости.
<input type="checkbox"/>	Результаты исследований должны включать копии:
<input type="checkbox"/>	Лабораторные тесты (с референными диапазонами): Инсулиноподобный фактор роста-1 измеряется после 2-4 недель отмены человеческого гормона роста у тех, кто находится на терапии; не ранее чем через 12 месяцев после травмы мозга у тех, кто имеет посттравматическую этиологию. Исходные показатели функции гипофиза: Тиреотропный гормон (TSH), фолликулостимулирующий гормон (FSH), лютеинизирующий гормон (LH), пролактин. Уровень утреннего кортизола как достоверный показатель уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ). МРТ гипофиза/гипоталамуса для оценки структурных аномалий при всех новых проявлениях дефицита гормона роста (в любом возрасте), за исключением случаев генетической причины (см. ниже)
<input type="checkbox"/>	Если диагноз поставлен в детстве, мутации генов (GH-1 или GHRH-R) или транскрипционных факторов (например, PROP-1, POU1F1 (Pit-1)), которые, по известным данным, приводят к гипопитуитаризму.
<input type="checkbox"/>	Тесты стимуляции гормона роста: а) Взрослые: Тест на толерантность к инсулину, тест на стимуляцию глюкагоном, тест на стимуляцию гормоном роста (GHRH)-аргинином, тест на макроморелин.

		б) Дети и подростки: Тест на толерантность к инсулину, тест на стимуляцию глюкагона, тест на макиморелин.
<input type="checkbox"/>	Дополнительная информация , включая:	
	<input type="checkbox"/>	Согласно требованиям антидопинговой организации

Дефицит гормона роста и другие показания для терапии гормоном роста – взрослые

Запрещенные субстанции: Гормон роста

1. Медицинские показания

Дефицит гормона роста (ДГР) и другие показания для терапии гормоном роста у взрослых

2. Диагноз

A. История болезни

Дефицит гормона роста является результатом дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на уровне гипоталамуса или гипофиза. Взрослые с дефицитом гормона роста включают людей, у которых дефицит гормона роста был диагностирован в детстве и людей, которые приобрели дефицит гормона роста во взрослом возрасте в связи с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями. У взрослых дефицит гормона роста – необычное расстройство, симптомы трудно уловимы и неспецифичны: усталость, низкая физическая работоспособность, абдоминальное ожирение, нарушение психосоциальной функции. Патогномоничной особенности нет.

Для человека, у которого дефицит гормона роста был диагностирован в детском возрасте, *переходный период* может быть определен как период, начинающийся на поздней стадии периода полового созревания, тогда, когда рост уже практически достиг роста взрослого, и завершающийся полным взрослым созреванием (6-7 лет после достижения роста взрослого). Во время этого периода может возникнуть необходимость провести терапию гормоном роста для достижения соматической зрелости, нормального промежуточного метаболизма и надлежащего качества жизни.

Взрослые, у которых возникает дефицит гормона роста, включают в себя людей с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, такими как опухоль гипофиза, субарахноидальное кровоизлияние, перенесших операцию или облучение черепно-мозговой области или травматическое повреждение головного мозга. У таких людей может присутствовать дефицит соматотропного гормона (СТГ). В целом, диагноз дефицита гормона роста должен устанавливать эндокринолог с опытом лечения нарушений гипофиза.

Б. Диагностические показатели

Диагноз дефицита гормона роста требует соответствующей клинической картины и подтверждается биохимическими анализами. Оценку дефицита гормона роста необходимо провести у пациентов с признаками гипоталамо-гипофизарных заболеваний (например, опухоль гипофиза), перенесших облучение черепно-мозговой области, после серьезного травматического повреждения головного мозга и у некоторых людей, которые прошли лечение дефицита гормона роста в детском возрасте.

При оценке новых случаев дефицита гормона роста для выявления структурных аномалий гипоталамуса или гипофиза у взрослых или у пациентов переходного возраста следует рассмотреть возможность проведения МРТ головного мозга с особым вниманием к гипоталамусу и гипофизу.

1. Диагноз дефицита гормона роста подтверждается проведением одной из следующих стимуляционных проб:

- проба на толерантность к инсулину (<3нг/мл)
- тест на макиморелин (пороговые значения (<2,8нг/мл)
- тест со стимуляцией глюкагоном (<3нг/мл)

Уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность (у 30-40% пациентов с ДГР уровень IGF-1 находится в соответствующем возрасту нормальному диапазоне).

Не требуется проведение стимуляционных проб пациентам со следующими нарушениями:

- а) Дефицит более чем трех гипофизарных гормонов и низкий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (убедительное доказательство гипопитуитаризма);
- б) Мутации факторов транскрипции, которые, как известно, приводят к аномальному развитию гипофиза и гипопитуитаризму (напр., дефекты POU1F1 (Pit-1), PROP-1, LHX-3, LHX-4);
- в) Мутации в генах, которые могут приводить к изолированному дефициту гормона роста (напр. GH-1 или GHRH-R).

2. Повторная оценка в отношении подростка/взрослого, который находится в переходном возрасте, после лечения дефицита гормона роста в детском возрасте, обязательна, так как некоторые формы детского дефицита гормона роста могут быть излечимы. Для людей на ранней стадии пубертата, которым был поставлен диагноз дефицита гормона роста в детском/подростковом возрасте, необходимо измерять уровень инсулиноподобного фактора роста - 1 после 2-4 недель терапии рекомбинантным человеческим гормоном роста. Между тем, в определенных условиях, не требуется проводить тест для стимуляции гормона роста, так как дефицит гормона роста почти достоверен по клиническим или генетическим признакам. Для теста на толерантность к инсулину порогом диагностики является пиковый уровень ГР <6нг/мл. Диагностические пороги для макиморелина и теста стимуляции глюкагона не определены.

При обследовании лиц с травматическим повреждением головного мозга решающее значение имеет время проведения обследования. Оценка должна быть проведена не ранее чем через 12 месяцев после травмы.

B. Соответствующая медицинская информация

- а) Результаты исследования гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 должны быть выражены в единицах массы;
- б) Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 ниже нормального диапазона является недостаточным доказательством дефицита гормона роста. Необходимо провести тест со стимуляцией гормона роста. Противопоказанием к проведению теста являются убедительные доказательства гипоталамо-гипофизарной недостаточности (гипопитуитаризм с дефицитом более трех гипофизарных гормонов или присутствие генетических нарушений, указанных выше);

- в) Разрешение на Терапевтическое использование (ТИ) для лечения дефицита гормона роста у взрослых должно выдаваться только в тех случаях, когда присутствует убедительное доказательство дефицита гормона роста;
- г) Необходимо провести обследование пациента в отношении дефицита других гормонов гипофиза. В случае наличия дефицита гипофизарных гормонов необходимо назначить заместительную терапию до того, как будет проведена биохимическая оценка в отношении дефицита гормона роста.

3. Лечение

Наименование запрещенной субстанции

Гормон роста (например, генотропин, хуматроп, нордитропин, нутропин, омнитроп, сайзен, валтропин, тевтропин) и длительно действующие аналоги рекомбинантного гормона роста (например, сомапацитан, лонапегсоматропин, соматрогон, эфпегсоматропин)

Способ применения

Подкожные инъекции

Дозировка и кратность введения

- Женщины – 0,3 мг/день (может понадобиться более высокая дозировка при пероральном приеме эстрогенов);
- Мужчины – 0,2 мг/день.

Это начальная дозировка. Дозировка препарата должна корректироваться на основании оценки клинического состояния, побочных эффектов и уровня инсулиноподобного фактора роста - 1, поддерживаемого в диапазоне 0 – +1 SD, при отсутствии опухоли в анамнезе.

Рекомендуемая длительность терапии

- Возникновение дефицита гормона роста у взрослых требует пожизненной терапии;
- Возникновение дефицита гормона роста в детском возрасте требует повторной оценки во время переходного периода.

4. Другие не запрещенные альтернативные методы лечения

Альтернативы для заместительной терапии гормоном роста человека нет.

5. Последствия для здоровья при задержке в проведении лечения

У людей с не пролеченным дефицитом гормона роста возникают следующие последствия для здоровья:

- a) Ухудшение качества жизни;
- b) Уменьшение сухой/тощей массы
- c) Уменьшение минеральной плотности костей;
- d) Увеличение жировой массы;
- e) Увеличение сердечно-сосудистых факторов риска.

6. Мониторинг лечения

Необходимо периодически проводить мониторинг лечения, используя следующее:

- a. Уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (чтобы убедиться, что они находятся в пределах возрастной нормы);
- b. Содержание глюкозы в крови и гемоглобина A1c;
- c. Оценка маркеров сердечно-сосудистых рисков;
- d. Плотность костной массы;
- e. Мониторинг качества жизни, используя специальные анкеты на тему дефицита гормона роста, напр. анкету Оценки качества жизни у взрослых с дефицитом гормона роста QoL-AGHDA.

7. Срок действия разрешения на ТИ

- a) 10 лет при генетической, врожденной или гипоталамо-гипофизарной структурной аномалии (пожизненное применение);
- b) 2 года в случае травматического повреждения мозга или облучения.

Ежегодно необходимо предоставлять результаты регулярного мониторинга для анализа.

8. Необходимые меры предосторожности

В связи с наличием существенного риска злоупотреблением гормоном роста с целью улучшения результатов, эти требования необходимо строго выполнять. Требуется подтверждение диагноза эндокринологом с опытом лечения гипоталамо-гипофизарных нарушений.

Учитывая потенциальные сложности, связанные с выдачей разрешений на ТИ в отношении гормона роста, настоятельно рекомендуется получить мнение независимого эндокринолога с опытом лечения гипоталамо-гипофизарных нарушений.

Также, лица, проводящие анализ в отношении выдачи разрешений на ТИ, от имени национальных антидопинговых агентств и международных федераций должны быть эндокринологами с опытом лечения гипоталамо-гипофизарных нарушений.

Большинство пациентов с дефицитом гормона роста принимают гормон роста самостоятельно. Хотя может казаться, что самостоятельный прием может создать сложность в отношении мониторинга, спортсмену следует вести журнал назначений и приема гормона роста. Этот журнал приема может подлежать анализу в любое время, включая ежегодный анализ. Необходимо строго контролировать количество гормона роста, принятого спортсменом, и ограничивать его тем, что было назначено.

Список литературы

1. Yuen KCJ et al. AACE 2019 Guidelines: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocrine Practice* Vol 25(11): 1191-1232. November 2019.
2. Ho, KKY et al. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with GH Deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society and Endocrine Society of Australia. *European Journal of Endocrinology*, 157: 695-700. 2007.
3. Molitch, ME et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 96 (6): 1587-1609. 2011.
4. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, Chanson P, Medic-Stojanoska M, Schopohl J, Zakrzewska A, Pekic S, Bolanowski M, Swerdloff R, Wang C, Blevins T, Marcelli M, Ammer N, Sachse R, Yuen KCJ. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug 1;103(8):3083-3093. doi: 10.1210/jc.2018-00665. PMID: 29860473.
5. Tritos NA, Biller BMK. Rev Endocr Metab Disord. 2021 Mar;22(1):109-116. doi: 10.1007/s11154-020-09594-1. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32959175 Review.
6. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol*. 2005 Apr;152(4):589-96. doi: 10.1530/eje.1.01873. PMID: 15817915.