

Оптимизация методов лечения пациентов с акромегалией за последнее десятилетие. Обзор последних рекомендаций 2021 г.

Т.Ю. Демидова, Ю.Е. Потешкин, Я.Д. Прохорова

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Акромегалия является социально-экономической проблемой в современном мире. Это тяжелое нейроэндокринное заболевание, которое приводит не только к развитию диспропорционального внешнего вида, но и к инвалидизации людей в результате развития тяжелых осложнений. На данный момент наиболее эффективным методом лечения акромегалии считается хирургическое лечение в объеме трансфеноидального удаления аденомы гипофиза. В результате оперативного вмешательства можно добиться не только ослабления симптомов заболевания, но и развития стойкой ремиссии. Другими методами лечения акромегалии являются медикаментозный и лучевой. При медикаментозном методе лечения акромегалии используют три группы препаратов – аналоги соматостатина, антагонисты соматотропного гормона и агонисты дофамина. Лучевой метод терапии применяется преимущественно после операции для дополнительного воздействия на остатки опухоли. Во избежание развития серьезных осложнений акромегалии необходим частый биохимический контроль. Настоящая статья посвящена обзору обновленных клинических рекомендаций по лечению акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, трансфеноидальное удаление, медикаментозная терапия, лучевая терапия, биохимический контроль.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Потешкин Ю.Е., Прохорова Я.Д. Оптимизация методов лечения пациентов с акромегалией за последнее десятилетие. Обзор последних рекомендаций 2021 г. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 8–14. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0043

Optimization of methods for treatment of acromegalic patients in the past decades. Overview of recent guidelines issued in 2021

Tatiana Yu. Demidova, Yurii E. Poteshkin, Yana D. Prokhorova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Acromegaly is a socio-economic problem in the modern world. This is a severe neuroendocrine disease that leads not only to the development of a disproportionate appearance, but also to the disability of people as a result of the development of severe complications. At the moment, the most effective method of treating acromegaly is considered to be surgical treatment in the amount of transsphenoidal removal of the pituitary adenoma. As a result of surgery, it is possible to achieve not only the weakening of the symptoms of the disease, but also the development of stable remission. Other treatments for acromegaly include drug therapy and radiation therapy. With the drug method of treating acromegaly, three groups of drugs are used – somatostatin analogs, somatotrophic hormone antagonists and dopamine agonists. Radiation therapy is used mainly after surgery for additional impact on the remnants of the tumor. To avoid the development of serious complications of acromegaly, frequent biochemical monitoring is necessary. This article reviews the updated clinical guidelines for the management of acromegaly.

Key words: acromegaly, transsphenoidal excision, drug therapy, radiation therapy, biochemical control.

For citation: Demidova T.Yu., Poteshkin Yu.E., Prokhorova Ya.D. Optimization of methods for treatment of acromegalic patients in the past decades. Overview of recent guidelines issued in 2021. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 8–14. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0043

Введение

Акромегалия – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (ГР) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма (рис. 1) [1]. В 95% случаев основной причиной первичной гиперпродукции ГР является аденома гипофиза. Такие аденомы могут представлять собой плотно- или редкогранулированную соматотропную аденому, смешанную аденому из соматотрофных клеток и лактотрофных клеток, маммосома-

тотропиному, плюригормональную аденому, а также карциному из соматотрофных клеток [2]. Давно известно, что данное заболевание характеризуется значительной инвалидизацией пациентов и сокращением продолжительности жизни, главными причинами которых являются осложнения, обусловленные длительной гиперсекрецией ГР [3]. Однако своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют улучшить качество жизни пациентов.

Актуальность

Число больных акромегалией ежегодно увеличивается во всех странах мира, что приводит к увеличению ассоциированных с ней осложнений и делает акромегалию глобальной проблемой современности. Распространен-

Рис. 1. Системные проявления акромегалии.
Fig. 1. Systemic manifestations of acromegaly.



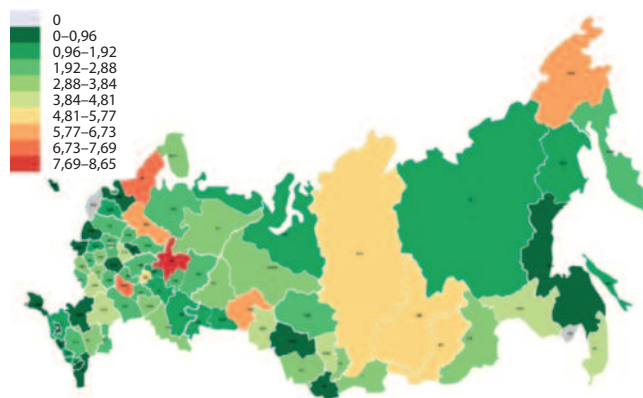
Примечание. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, АГ – артериальная гипертензия, ЭКГ – электрокардиография, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ность акромегалии в мире составляет от 2,8 до 13,7 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость – 0,2–1,1 новых случаев на 100 тыс. населения в год. Среди населения в Российской Федерации отмечается достаточно высокая распространенность акромегалии. Так, по данным Единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области, на момент 2019 г. зарегистрированы 4114 больных акромегалией, что превосходит большинство регистров в мире (рис. 2) [4]. Средний возраст больных акромегалией приходится на 40–50 лет, что связано с длительностью латентного периода (срок от первых клинических признаков заболевания до его верификации), в среднем в РФ он составил 3,06 года, тогда как в разных странах этот показатель варьирует от 5 до 14 лет [5].

Во всем мире для предотвращения развития тяжелых осложнений акромегалии широко применяются хирургическое лечение в объеме трансфеноидального удаления опухоли гипофиза, медикаментозная и лучевая терапия. Методом выбора в качестве первичного лечения аденомы гипофиза является хирургический, который способствует уменьшению объема опухоли гипофиза, устранению масс-эффекта, нормализации уровней ГР, инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1), минимизации риска преждевременной смерти. При удалении аденомы гипофиза уровень излечения варьирует от 21 до 92% (в среднем 67,2%) с 0,5% летальностью. В настоящее время трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза является наиболее эффективным методом лечения. Консервативная терапия, в свою очередь, используется в качестве подготовки к операции, при противопоказаниях к хирургическому вмешательству, отказе пациента от хирургического вмешательства, нерадикально проведенном хирургическом лечении. Однако акромегалия при медикаментозной терапии не излечива-

Рис. 2. Распространенность акромегалии в Российской Федерации на 100 тыс. населения, по данным Регистра на 01.02.2019.

Fig. 2. Prevalence of acromegaly in the Russian Federation, cases per 100,000 people, according to the Register as at February 1, 2019.



ется: отмена препарата обычно приводит к повышению уровня ГР и возобновлению роста опухоли. Поэтому данный вид терапии применяют неопределенно долго [6]. Следует учитывать, что пациенты, перенесшие хирургическую, медикаментозную или лучевую терапию, должны пожизненно осуществлять биохимический контроль уровней ГР, ИРФ-1, ежегодно проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) гипофиза во избежание развития рецидива заболевания.

За последнее десятилетие произошел глобальный прогресс в лечении акромегалии. В 2021 г. были опубликованы обновленные рекомендации Европейского общества по лечению акромегалии (предыдущие рекомендации от 2014 г.). В этом обновлении основное вни-

мание уделяется тому, как недавние ключевые достижения влияют на принятие решений и результаты лечения, а также подчеркивается вероятная роль недавно одобренных Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) методов лечения, новых комбинированных методов в арсенале лечения [7]. Обзору данных клинических рекомендаций и будет посвящена настоящая публикация.

Диагностика акромегалии

Биохимический скрининг рекомендуется всем пациентам с клиническими признаками акромегалии. Измерение уровня ИРФ-1 применяется в качестве начального скрининга акромегалии, поскольку он является маркером интегрированной секреции ГР [8]. Уровни ИРФ-1 имеют логарифмическую зависимость от уровней ГР. Нормальный уровень ИРФ-1 исключает диагноз акромегалии. Однако при беременности, в позднем подростковом возрасте может наблюдаться ложное изменение ИРФ-1. Важно отметить, что ложноповышенный, нормальный или низкий показатели ИРФ-1 могут встречаться у пациентов с печеночной/почечной недостаточностью, гипотиреозом, недостаточностью питания, тяжелой инфекцией и с плохо контролируемым сахарным диабетом (СД). Также пероральные эстрогены могут привести к снижению уровня ИРФ-1 в результате снижения чувствительности печени к ГР [9]. Обнаружение повышенного ИРФ-1 при нормальных значениях ГР необходимо интерпретировать на основе клинических данных, поскольку это может отражать более раннее начало заболевания [10].

Поскольку более 1/2 всех новых диагнозов ставится врачами первичного звена, осведомленность врачей о сопутствующих заболеваниях акромегалии является ключом к ранней диагностике.

Капсулы октреотида для перорального применения

Совсем недавно, в июне 2020 г., FDA были одобрены пероральные капсулы октреотида (oral octreotide capsules, ООС) для длительного поддерживающего лечения пациентов с акромегалией. ООС были разработаны как потенциальный вариант лечения акромегалии во избежание проблем, возникающих при использовании инъекционных препаратов [11].

В состав ООС входит усилитель временной проницаемости, состоящий из капсулы с энтеросолюбильным покрытием, заполненной масляной суспензией октреотида. Энтеросолюбильное покрытие способствует тому, что капсула остается неповрежденной в желудке до тех пор, пока не достигнет более высокого pH тонкого кишечника, где временные вспомогательные вещества, улучшающие проницаемость, способствуют кишечной абсорбции октреотида [12].

Проведившееся исследование на здоровых добровольцах показало, что фармакокинетика 20 мг ООС соответствует 0,1 мг инъекционной формы октреотида [13]. Од-

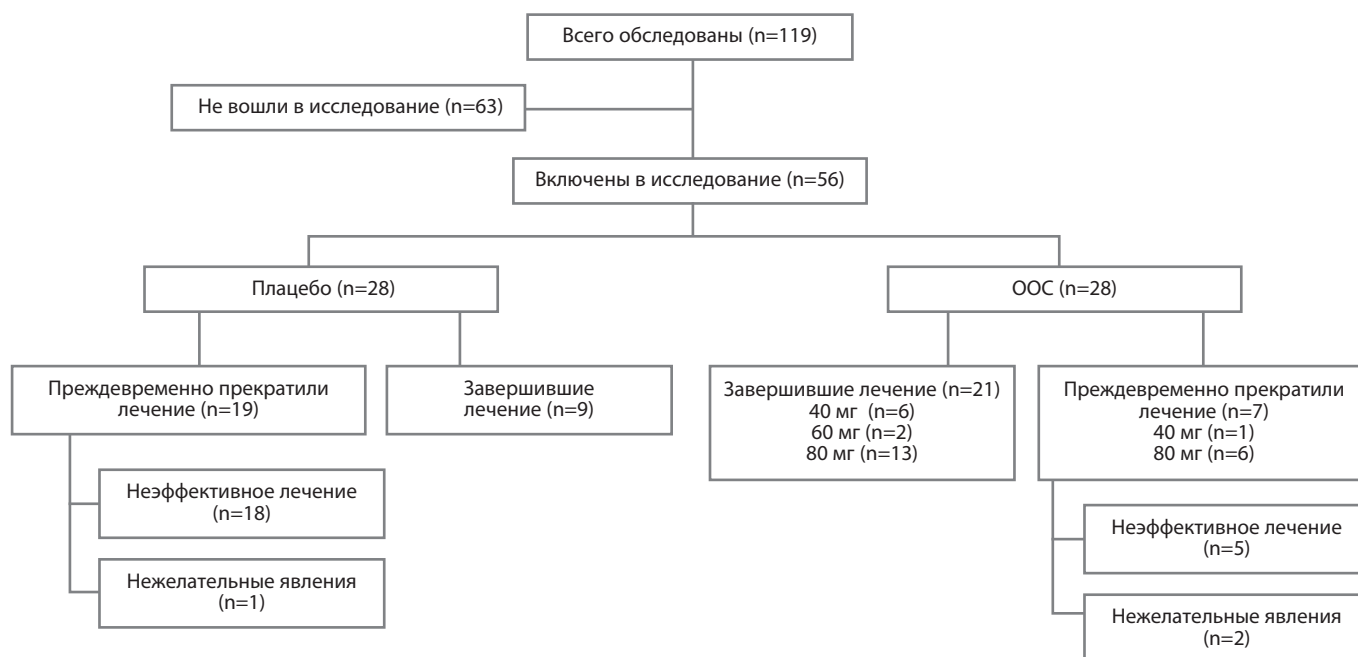
нако после стандартизированного приема пищи ООС те-ряет 90% биодоступности. Следовательно, прием ООС должен осуществляться за 1 ч до еды либо спустя 2 ч после.

Новые ООС были протестированы на эффективность и безопасность в многоцентровом открытом исследовании III фазы с титрованием дозы и контролем исходных уровней ГР и ИРФ-1 у пациентов с акромегалией. В клиническое исследование были включены 155 полностью или частично контролируемых пациентов (ИРФ-1 < 1,3 × верхний предел нормы – ВПН и 2-часовой интегрированный ГР < 2,5 нг/мл), получавших инъекционную форму аналога соматостатина (SRL) в течение ≥ 3 мес. Субъекты были переведены на ООС 40 мг/сут, с последующим увеличением дозы до 60, а затем до 80 мг/сут. За периодом повышения дозы 2–5 мес следовали 7-месячный период с фиксированной дозой и фаза добровольного 6-месячного продления. Первичная конечная точка ИРФ-1 < 1,3 × ВПН и ГР < 2,5 нг/л была достигнута у 65% оцениваемых участников в конце основного 7-месячного периода лечения и у 62% в конце 13-го месяца лечения [11].

С августа 2017 по июнь 2019 г. было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование CHIASMA OPTIMAL, где также оценивались эффективность и безопасность применения ООС. Однако в нем использовали более строгие критерии включения среднего ИРФ-1 ≤ 1 × ВПН с той же схемой дозирования, что и в открытом исследовании III фазы (от 40 до 80 мг в день). Пациенты могли вернуться к своим предыдущим инъекционным препаратам, если ИРФ-1 был ≥ 1,3 × ВПН в течение двух последовательных посещений при максимальной дозе ООС (80 мг в день) или плацебо, что сопровождалось ухудшением клинических признаков или симптомов акромегалии. Всего были обследованы 119 пациентов, 56 из которых были рандомизированы для приема плацебо и исследуемого препарата на протяжении 36 нед в соотношении 1:1 (рис. 3). В ходе исследования первичной конечной точки ИРФ-1 (≤ 1,0 × ВПН) удалось достичь 58,2% пациентов, применявших ООС по сравнению с 19,4% применявших плацебо ($p=0,008$). Также было отмечено значительное снижение уровня ГР (< 2,5 нг/мл) у 77,7% пациентов на ООС, по сравнению с 30,4% на плацебо ($p=0,0007$). Среднее время до потери ответа (ИРФ-1 > 1,0 или ≥ 1,3 × ВПН) для пациентов, получавших плацебо, составляло 16 нед; для пациентов, получавших ООС, оно не было достигнуто в течение 36-недельного испытания ($p<0,0001$). Из пациентов в группе ООС 75% завершили испытание пероральной терапии. Профиль безопасности ООС соответствовал предыдущему опыту SRL. Нежелательные явления (НЯ) были такими, как ожидалось для октреотида. Серьезных НЯ, связанных с лечением и дозой, не было.

Из вышеперечисленных исследований можно сделать вывод, что ООС могут стать эффективной терапией для пациентов с акромегалией, которые ранее лечились с помощью инъекционных SRL [14].

Рис. 3. Распределение пациентов, прошедших скрининг для исследования CHIASMA OPTIMAL.
Fig. 3. Distribution of patients screened for the CHIASMA OPTIMAL trial.



Пегвисомант и его роль в лечении акромегалии

С 2004 г. в 15 странах проводится международное неинтервенционное исследование ACROSTUDY, которое направлено на изучение безопасности и эффективности лечения пегвисомантом (PEGV) пациентов с акромегалией. Спустя 10 лет наблюдения, 12 мая 2016 г., ACROSTUDY был проведен второй промежуточный анализ 2090 пациентов, который показал, что 73% из них имеют нормальный уровень ИРФ-1. Более того, обновленные анализы подтверждают отсутствие новых сигналов безопасности при долгосрочном применении пегвисоманта. При проведении МРТ гипофиза выявлено, что у большинства пациентов (72,2%) размер опухоли не изменился по сравнению с предыдущим сканированием. У 16,8% наблюдалось уменьшение размера опухоли, у 6,8% – увеличение и у 4,3% отмечались как увеличение, так и уменьшение. Изменения размера опухоли были зарегистрированы как НЯ у 90 (4,3%) пациентов, из которых 21 (1%) считались связанными с лечением. Помимо изменения опухоли гипофиза, одним из распространенных НЯ было изменение уровня печеночных трансаминаз, у 3% было как минимум одно значение аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы более 3×ВПН, но оно носило кратковременный характер. Случаев развития печеночной недостаточности зарегистрировано не было [15].

Более того, в результате данного исследования изучено влияние пегвисоманта (PEGV) на метаболизм глюкозы у пациентов с акромегалией. Ретроспективно пациенты были разделены на две когорты с (группа СД) или без СД. Параметры метаболизма глюкозы и значения ИРФ-1 анализировались ежегодно как поперечно в течение 4 лет, так и продольно через 1 и 4–5 лет лечения PEGV. В итоге среди 1762 пациентов 510 (28,9%) имели СД до начала приема

PEGV. В течение 4-летнего наблюдения было отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), среднего уровня глюкозы крови на 20,2 мг/дл в группе с СД. В группе без СД HbA_{1c} оставался стабильным, но распространенность нарушения толерантности к глюкозе снизилась с 11 до 8% за 1 год и на 6,4% за 4 года. Пациенты достигли нормализации ИРФ-1 в 52,1 и 57,4% случаев в группах с СД и без СД соответственно через 1 год. Следует отметить, что более высокая средняя доза пегвисоманта требовалась пациентам с СД (18,2 против 15,3 мг в день), у которых также был более высокий средний индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с пациентами без диабета. Результаты многоцентрового исследования 87 пациентов аналогичным образом показали, что пациентам с ожирением требуется более высокая доза пегвисоманта и более быстрое повышение титра для достижения биохимического контроля. Эти результаты подтверждают более ранний отчет ACROSTUDY, в котором обнаружено, что 56 пациентов, которым для достижения нормализации ИРФ-1 требовалось >30 мг в день пегвисоманта, были моложе, имели более высокий ИМТ, а также с большей вероятностью имели СД и гипертонию [16]. Эти результаты предполагают, что для достижения нормального уровня ИРФ-1 у пациентов с СД и/или ожирением может потребоваться повышение дозы.

Аналогичные результаты получены в подгруппе из 110 пациентов, ранее не принимавших пегвисомант или не принимавших лекарство в течение как минимум 6 мес: медиана HbA_{1c} улучшилась с 5,8% до 5,6% на 2-й год у пациентов с контролируемой акромегалией, но ухудшилась с 6,1% до 6,3% у пациентов с неконтролируемым заболеванием.

Также хотелось бы отметить, что PEGV хорошо переносился в обеих группах без каких-либо неожиданных НЯ

[16]. Более того, смертность от акромегалии на данной терапии была такой же, как и в общей популяции для пациентов с нормализованным ИРФ-1 [17].

Следовательно, применение пегвисоманта можно рекомендовать пациентам в качестве терапии выбора для проведения монотерапии, так как он не увеличивает смертность, не приводит к развитию серьезных НЯ, улучшает метаболизм глюкозы крови у пациентов с СД.

Комбинированная терапия акромегалии: пегвисомант + аналоги соматостатина

Аналоги соматостатина длительного действия (LA-SSA), такие как октреотид длительного действия (LAR) и ланреотид аутогель (ATG), являются краеугольными камнями фармакологического лечения акромегалии. Они подавляют секрецию ГР гипофизом за счет преимущественного связывания с рецептором соматостатина подтипа 2 (SSTR2). Только в клинической практике около 40% пациентов, получавших монотерапию LA-SSA, достигают биохимической нормализации ГР и ИРФ-1. Следовательно, большинству пациентов, получавших LA-SSA, требуется дополнительная терапия [18–20]. В качестве дополнительной терапии можно рассмотреть антагонист рецептора ГР PEGV. Он является конкурентным блокатором рецептора ГР и наиболее эффективным лекарством для нормализации уровня ИРФ-1 при акромегалии. Нормализация ИРФ-1 может быть достигнута у 60% пациентов [21–26]. Важно отметить, что PEGV улучшает гомеостаз глюкозы за счет повышения печеночной и периферической чувствительности к инсулину даже после нормализации уровней ГР и ИРФ-1 [27–30]. Комбинированное лечение LA-SSA и PEGV показывает высокую эффективность (>90%) с дополнительным преимуществом в виде снижения дозы PEGV [31, 32].

Препарат LA-SSA второго поколения – пасиреотид (PAS-LAR), по сравнению с октреотидом LAR, обеспечивает более высокую клиническую эффективность. Это было показано в двух клинических испытаниях: у пациентов с акромегалией, не получавших лечения, и у пациентов, у которых не было адекватного биохимического контроля. [33, 34]. Хотя эффект PAS-LAR и октреотида LAR приводит к одинаковому снижению уровня ГР, PAS-LAR все-таки более эффективен в снижении уровня ИРФ-1.

С 24 августа 2015 г. по 26 июля 2016 г. было проведено первое в мире 24-недельное исследование PAPER по оценке эффективности и безопасности PAS-LAR у пациентов с акромегалией, ранее использовавших комбинированное лечение LA-SSA и PEGV. В данное исследование был включен 61 пациент, получавший октреотид/ланреотид плюс PEGV, переведенный на пасиреотид с PEGV или без него. После 12-недельной вводной фазы, в которой доза PEGV была снижена на 50%, 15 (25%) пациентов с биохимическим контролем были переведены на монотерапию пасиреотидом в дозе 60 мг, а 46 (75%) неконтролируемых пациентов были переведены на ту же дозу пасиреотида, но с последующим снижением дозы PEGV на 50% (в среднем 61 мг/нед). После снижения дозы PEGV в течение первых

12 нед средний уровень ГР снизился, тогда как уровень ИРФ-1 увеличился. Этот результат согласовывался с сообщениями об увеличении уровня ГР во время лечения PEGV [35]. Однако через 24 нед уровни ГР были значительно снижены у всех субъектов, как в группе монотерапии PAS-LAR, так и в группе PAS-LAR и PEGV.

Однако частота гипергликемии была высокой, со значительным увеличением между 12-й и 24-й неделями среднего уровня глюкозы в плазме натощак (от 6,1 до 9,1 ммоль/л; $p < 0,0001$) и среднего HbA_{1c} (от 6,1 до 7,3%; $p < 0,0001$). Впервые выявленный СД был зарегистрирован у 36,1%, что удвоило распространенность СД с 32,8% на исходном уровне до 68,9% через 24 нед и до 77% через 48 нед [36]. Хотя только 25% пациентов получали противодиабетические препараты на исходном уровне, через 24 нед 69% требовалось хотя бы одно противодиабетическое лекарственное средство, чаще всего метформин и/или ингибитор дипептидилпептидазы-4. Следует отметить, что уровни HbA_{1c} были одинаковыми как на 24-й, так и на 48-й неделях у пациентов, получавших монотерапию пасиреотидом и комбинированную терапию пасиреотид + PEGV [37], что указывает на то, что улучшение гликемии, наблюдаемое при применении PEGV, вероятно, связано с повышенной чувствительностью к инсулину [16].

Из проведенного исследования можно сделать вывод, что комбинация пасиреотида и PEGV может дать биохимический контроль, превышающий 70%, даже когда дозы PEGV остаются низкими. Однако добавление PEGV не снижает частоту гипергликемии, вызванной пасиреотидом, и приводит к высокой заболеваемости СД.

Роль лучевой терапии в лечении акромегалии

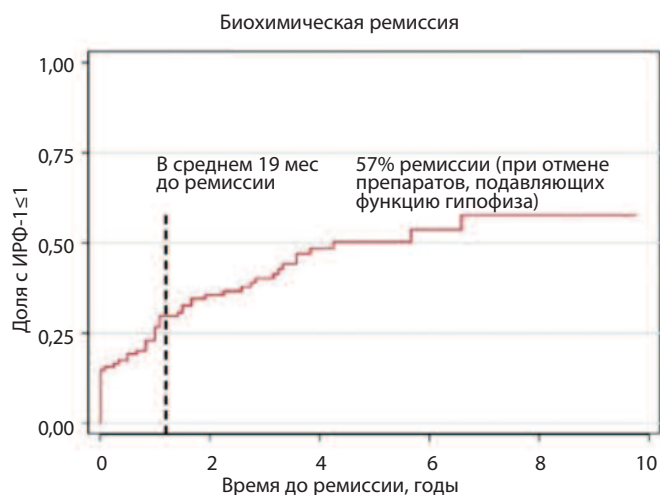
Для лечения акромегалии лучевая терапия обычно применяется в качестве терапии 3-й линии [38, 39], после хирургического и фармакологического лечения, как это рекомендовано текущими и предыдущими рекомендациями [40–42].

За последние 30 лет стереотаксическая радиохирургия (SRS) зарекомендовала себя как безопасный и эффективный метод лечения пациентов с остаточными или рецидивирующими аденомами гипофиза, секретирующими ГР. Факторы, которые могут предсказать биохимическую ремиссию после SRS, включают уровни ИРФ-1 до SRS, индекс ИРФ-1, использование гипофизарных препаратов во время SRS и дозу облучения.

С 1990 по 2017 г. проведено ретроспективное исследование 102 пациентов, получавших однофракционную стереотаксическую лучевую терапию с помощью гамма-ножа. Биохимической ремиссии при отмене всех препаратов, подавляющих функции гипофиза, удалось достигнуть 58 (57%) пациентам в среднем через 19 мес (рис. 4). В перспективе SRS может стать эффективным методом лечения пациентов с постоянной или рецидивирующей акромегалией. В свою очередь, ИРФ-1 является надежным предиктором биохимической ремиссии.

У 22 пациентов сохранялась активная форма заболевания, несмотря на адьювантное лечение [43].

Рис. 4. Скорость биохимической ремиссии после радиохирургии.
Fig. 4. Biochemical remission rate after radiosurgery.



Сходные показатели были получены в результате обновления данных Немецкого реестра больных с акромегалией за 2017 г.

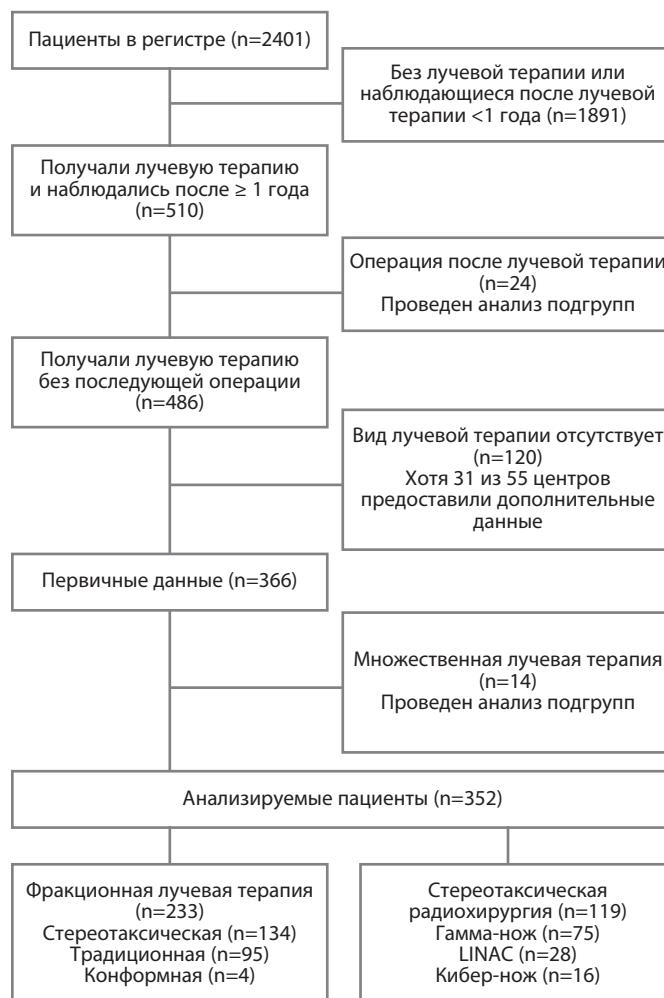
В текущем ретроспективном исследовании проводился анализ пациентов, наблюдаемых в течение 45 лет и получавших как фракционную лучевую терапию (FRT; n=233), так и SRS (n=119) [44] (рис. 5). Среднее время достижения контроля над заболеванием составляло 3,0 года для FRT и 2,1 года для SRS, а 10-летняя ремиссия составляла 48% и 52% для FRT и SRS соответственно. У 29% пациентов гипопитуитаризм развивался в среднем через 29,5 мес при SRS, в то время как адренокортикотропная/тиреотропная недостаточность были более распространены при FRT, чем при SRS. Также стоит отметить, что пациенты, включенные в исследования с проведением лучевой терапии, часто были менее восприимчивы к хирургическому и медикаментозному методу лечения акромегалии.

Из данных исследований можно сделать вывод, что примерно 1/2 пациентов, находящихся на лучевой терапии, как SRS, так и FRT достигают биохимического контроля. Однако примерно у 1/3 пациентов с нормальной функцией гипофиза развивается гипопитуитаризм, что подтверждает необходимость постоянного наблюдения.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о непрерывном развитии методик диагностики и лечения акромегалии. В последнем обновлении рекомендаций в 2020 г. были пояснены причины ложного отклонения ИРФ-1 от референсных значений, появилась новая форма для лечения аналогами соматостатина – таблетированная. То, что

Рис. 5. Схема отбора пациентов.
Fig. 5. Patient selection scheme.



раньше казалось невозможным, – избежать инъекций при акромегалии, – теперь реальность. Мы также ожидаем выхода гелевой формы инъекционного октреотида, и, может быть, когда-нибудь вернуться импланты с октреотидом. В любом случае фундаментально подход к лечению пациентов с акромегалией не поменялся. Первая линия – хирургическое лечение, дальше – медикаментозная и лучевая терапия. Комбинация этих методов у каждого пациента индивидуальна, но хирургическое лечение, как и раньше, – единственный метод, позволяющий излечить акромегалию, а медикаментозная терапия значительно улучшает качество жизни и замедляет развитие осложнений, лучевая же терапия – последняя надежда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Аметов А.С., Анциферов М.Б., Дедов И.И. и др. Национальные клинические рекомендации. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. М., 2014. [Ametov A.S., Antsiferov M.B., Dedov I.I. et al. National clinical guidelines. Acromegaly: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. Moscow, 2014 (In Russian)].
- Пронин В.С., Потешкин Ю.Е., Гитель Е.П. и др. Современная стратегия диагностики и лечения соматотропином. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

- [Pronin V.S., Poteshkin Yu.E., Gitel E.P. et al. Modern strategy for diagnosis and treatment with growth hormone. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (In Russian)].
- Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Российский консенсус по диагностике, лечению и мониторингу акромегалии. Проблемы Эндокринологии. 2007; 53 (4): 37–41. DOI: 10.14341/probl200753437-41 [Molivoslova N.N., Rozhinskaya L.Ya., Melnichenko G.A. Russian consensus on the diagnosis, treatment and monitoring of acromegaly. Problemy Endokriologii. 2007; 53 (4): 37–41. DOI: 10.14341/probl200753437-41 (In Russian)].

4. Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я. и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы Эндокринологии*. 2020; 66 (1). DOI: 10.14341/probl10333 [Belaya Zh.E., Golounina O.O., Rozhinskaya L.Ya. et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficacy of various methods of treating acromegaly according to the data of the unified Russian register of tumors of the hypothalamic-pituitary system. *Problemy Endokrinologii*. 2020; 66 (1). DOI: 10.14341 / probl10333 (In Russian).]
5. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33 (2): 101264. DOI:org/10.1016/j.beem. 2019.02.001
6. McDermott M. *Endocrine secrets*. 7th Edition. 2019; 4: 221–33.
7. Fleseriu M, Beverly MK, Biller, Freda PU et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary* 2021; 24 (1): 1–13. DOI: 10.1007/s11102-020-01091-7
8. Faje AT, Barkan AL. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2486–91.
9. Katznelson L, Laws ER, Melmed Sh et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (11): 3933–51. DOI: 10.1210/jc.2014-2700
10. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3537–42.
11. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (4): 1699–1708.
12. Tuvia S, Pelled D, Marom K et al. A novel suspension formulation enhances intestinal absorption of macromolecules via transient and reversible transport mechanisms. *Pharm Res* 2014; 31 (8): 2010–21.
13. Tuvia S, Atsmon J, Teichman SL et al. Oral octreotide absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and effective growth hormone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (7): 2362–69.
14. Samson SL, Nachtigall LB, Fleseriu M et al. Maintenance of Acromegaly Control in Patients Switching From Injectable Somatostatin Receptor Ligands to Oral Octreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 (10): 3785–97. DOI: 10.1210/clinem/dgaa526.
15. Buchfelder M, Biller BMK, Webb SM et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol* 2018; 179 (6): 419–27. DOI: 10.1530/EJE-18-0616
16. Brue T, Lindberg A, van der Lely A et al. Diabetes in patients with acromegaly treated with pegvisomant: observations from ACROSTUDY. *Endocrine* 2019; 63 (3): 563–72. DOI: 10.1007/s12020-018-1792-0
17. Tritos NA, Mattsson AF, Vila G et al. All-cause mortality in patients with acromegaly treated with pegvisomant: an ACROSTUDY analysis. *Eur J Endocrinol* 2020; 182 (3): 285–92.
18. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (3): 1040–50.
19. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (5): 1825–33.
20. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S et al. PRIMARYS Investigators. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (4): 1282–90.
21. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342 (16): 1171–77.
22. Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358 (9295): 1754–9.
23. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 75–82.
24. Lely AJ, Biller BM, Brue T et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (5): 1589–97.
25. Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocr Pract* 2015; 21 (3): 264–74.
26. Grotoli S, Maffei P, Bogazzi F et al. ACROSTUDY: the Italian experience. *Endocrine* 2015; 48 (1): 334–41.
27. Droste M, Domborg J, Buchfelder M et al. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 59–68.
28. Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D et al. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (7): 2459–63.
29. Lindberg-Larsen R, Moller N, Schmitz O et al. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (5): 1724–8.
30. Urbani C, Sardella C, Calevro A et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 99–108.
31. Neggers SJ, Franck SE, Dallenga AH et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (10): 3644–52.
32. Neggers SJ, Janssen JA, Feelders RA. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (12): 4598–601.
33. Colao A, Bronstein MD, Freda P et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (3): 791–9.
34. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (11): 875–84.
35. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342 (16): 1171–7.
36. Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty P JD et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in acromegaly patients controlled with pegvisomant and somatostatin analogues: PAPE extension study. *Eur J Endocrinol* 2018; 179 (5): 269–77. DOI:org/10.1530/EJE-18-0353
37. Muhammad A, Delhanty PJD, Haitsma IK, Janssen J et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE study) *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (2): 586–95. DOI: 10.1210/jc.2017-02017
38. Schöfl C, Franz H, Grussendorf M et al. Long-term results in patients with acromegaly: an analysis of 1344 patients from the German register of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2013; 39–47. DOI: 10.1530/EJE-12-0602
39. Diallo AM, Colin P, Lither CF et al. Long-term results of fractional stereotactic radiation therapy as a third-line treatment for acromegaly. *Endocrine* 2015; 741–8. DOI:org/10.1007/s12020-015-0610-1
40. Melmed S, Kolao A, Barkan A et al. Guidelines for managing acromegaly: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 1509–17. DOI: 10.1210/jc.2008-2421
41. Katznelson L, Laws ER, Molitch ME et al. Acromegaly: Clinical Practice Guidelines for the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 3933–51. DOI:org/10.1210/jc.2014-2700
42. Melmed S, Bronstein MD, Chanson R et al. Consensus Statement for Treatment Outcomes for Acromegaly. *Nature Reviews. Endocrinol* 2018; 552–61. DOI: 10.1038/s41574-018-0058-5
43. Graffeo ChS, Donegan D, Erickson D et al. The Impact of Insulin-Like Growth Factor Index and Biologically Effective Dose on Outcomes After Stereotactic Radiotherapy for Acromegaly: Cohort Study. *Neurosurgery* 2020; 87 (3): 538–46.
44. Knappe UJ, Petroff D, Quinkler M et al. Fractionated radiotherapy and radiotherapy in acromegaly: analysis of 352 patients from the German Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2020; 182 (3): 275–84. DOI:org/10.1530/EJE-19-0784

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623
Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Потешкин Юрий Евгеньевич – канд. мед. наук, организатор здравоохранения, доцент каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова».

Yurii E. Poteshkin – Cand. Sci. (Med.), Health Care Organizer, Pirogov Russian National Research Medical University

Прохорова Яна Дмитриевна – ординатор каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова»
Yana D. Prokhorova – Resident of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2021