

Новые возможности вторичной медикаментозной терапии акромегалии

В.С. Пронин^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5045-798X, e-mail: vspronin@yandex.ru

Е.В. Пронин², ORCID: 0000-0001-6094-3623, e-mail: r-wp@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

Резюме

Введение. Акромегалия является тяжелым полиорганным заболеванием, негативно влияющим на качество и продолжительность жизни пациентов. Сохраняющаяся сложность курации акромегалии обусловлена множественностью патоморфологических вариантов гормон роста секретирующих аденом и отсутствием дифференцированного подхода при выборе лечебной стратегии. Высокий процент нерадикальной аденомэктомии, обусловленный большими размерами и инвазивным ростом соматотропином, предполагает оперативное подключение адекватной вторичной медикаментозной терапии.

Целью исследования является проведение сравнительного анализа эффективности различных классов лекарственных препаратов, а также алгоритмов их комбинированного использования при лечении акромегалии.

Методы лечения. В обзоре использованы сведения о факторах, влияющих на результаты клинического использования современных фармакологических препаратов (аналогов соматостатина, агонистов дофамина, антагонистов рецепторов гормона роста), используемых при вторичной медикаментозной терапии акромегалии. Обсуждаются показания для назначения того или иного препарата с учетом особенностей патоморфологического строения опухолевой ткани, а также тактика лечебного пособия при абсолютной или относительной резистентности к аналогам соматостатина 1-й генерации (октреотиду и ланреотиду) и агонистам дофамина (каберголину). Суммированы сведения об эффективности нового препарата – пэгвисоманта, обеспечивающего стойкий контроль акромегалии независимо от секреторной активности и рецепторного фенотипа опухолевой ткани.

Результаты. Представлены промежуточные отчеты обсервационного наблюдательного проекта ACROSTUDY и других клинических исследований относительно терапевтической эффективности и безопасности пэгвисоманта. Показан относительно низкий риск продолженного роста опухолевой ткани и других побочных реакций на фоне лечения этим препаратом. К прогностическим факторам недостаточной эффективности пэгвисоманта относятся молодой возраст, повышенный ИМТ, высокий исходный уровень ИРФ-1, наличие сахарного диабета. Отмечается преимущество комбинированного использования пэгвисоманта и аналогов соматостатина для поддержания контроля акромегалии и профилактики опухолевого роста. Затрагивается тема первичной терапии пэгвисомантом. По итогам реальной клинической практики представлены современные международные рекомендации, в которых обозначено место пэгвисоманта в алгоритме вторичной медикаментозной терапии.

Выводы. Благодаря внедрению в клиническую практику разнонаправленных лечебных средств, позволяющих независимо от активности заболевания, специфики патоморфологического строения опухолевой ткани и соматического статуса добиться стойкого поддержания биохимической ремиссии у пациентов, появились реальные возможности для повышения качества и продолжительности жизни.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозное лечение, ланреотид, октреотид, пасиреотид, каберголин, пэгвисомант

Для цитирования: Пронин В.С., Пронин Е.В. Новые возможности вторичной медикаментозной терапии акромегалии. *Медицинский совет.* 2020;(7):137–144. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-137-144.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New opportunities for secondary drug therapy of acromegaly

Vyacheslav S. Pronin^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5045-798X, e-mail: vspronin@yandex.ru

Evgeny V. Pronin², ORCID: 0000-0001-6094-3623, e-mail: r-wp@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Endocrinology Dispensary; 37, bld. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

Abstract

Introduction. Acromegaly is a severe multi-organ disease that negatively affects the quality and life expectancy of patients. The continuing complexity of acromegaly curation is due to the multiplicity of pathomorphological variants growth hormone-secreting adenomas and the lack of differentiated approach in choosing a therapeutic strategy. The high percentage of non-radical adeno-mectomy, due to the large size and invasive growth of somatotropin, involves the operative connection of adequate secondary drug therapy.

Purpose. The aim of the study is to compare the effectiveness of different classes of drugs, as well as algorithms of their combined use in the treatment of acromegaly.

Methods of treatment. The review uses information on factors affecting the results of clinical use of modern pharmacological preparations (somatostatin analogues, dopamine agonists, growth hormone receptor antagonists) used in secondary drug therapy of acromegaly. The indications for the administration of a drug are discussed taking into account the features of the pathomorphological structure of the tumor tissue, as well as the tactics of the therapeutic allowance in absolute or relative resistance to somatostatin analogues of the 1st generation (octreotide and lanreotide) and dopamine agonists (cabergoline). Data on efficiency of the new drug – pegvisomant providing stable control of acromegaly irrespective of secretory activity and receptor phenotype of tumor tissue are summed up.

Results. Interim reports of the ACROSTUDY observational project and other clinical studies regarding the therapeutic efficacy and safety of pegvisomant are presented. A relatively low risk of continued growth of tumor tissue and other adverse reactions against the background of treatment with this drug is shown. Prognostic factors of insufficient efficiency of pegvisomant include young age, increased BMI, high initial level of ИРФ-1, presence of diabetes mellitus. There is an advantage of combined use of pegvisomant and somatostatin analogues to maintain acromegaly control and prevent tumor growth. The topic of primary therapy of pegvisomant is touched upon. Based on the results of real clinical practice, modern international recommendations are presented, which indicate the place of pegvisomant in the algorithm of secondary drug therapy.

Conclusions. Due to the introduction into clinical practice of various therapeutic agents, which allow, regardless of the activity of the disease, the specificity of the pathomorphological structure of tumor tissue and somatic status, to achieve stable maintenance of biochemical remission, patients have real opportunities for improving the quality and life expectancy.

Keywords: acromegaly, drug treatment, lanreotide, octreotide, pasireotide, cabergoline, pegvisomant

For citation: Pronin V.S., Pronin E.V. New opportunities for secondary drug therapy of acromegaly. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(7):137–144. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-137-144.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия является тяжелым инвалидизирующим нейроэндокринным нарушением, вызванным продолжительной гиперсекрецией гормона роста (ГР) и его гормонального посредника – инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1), способствующего активной клеточной пролиферации, подавлению апоптоза и развитию характерных для данной патологии множественных системных и обменных нарушений, негативно влияющих на продолжительность и качество жизни. Ведущей причиной заболевания являются различные наследственные и спорадические патоморфологические формы ГР-секретирующих опухолей гипофиза, отличающиеся по степени клеточной дифференцировки, агрессивности интракраниального роста и чувствительности к предьявляемому лечению [1]. Оптимальная лечебная стратегия должна быть направлена на скорейшее достижение биохимической ремиссии, уменьшение тяжести системных и обменных осложнений, предотвращение (или снижение выраженности) интракраниальной компрессии.

Методы лечения. С учетом запоздалой диагностики и тяжести соматического статуса медицинское пособие при акромегалии, как правило, носит комбинированный характер, включая в разных сочетаниях хирургическое, лучевое и медикаментозное лечение. Приоритетным методом лечения является эндоскопическое трансназальное удаление аденомы гипофиза, эффективность которого зависит от размеров и инвазивности гипофизарных опухолей, а также квалификации нейрохирурга. При микроаденомах радикальная аденомэктомия достигается примерно в 78% случаев, при макроаденомах контроль акромегалии наблюдается в 40–50% случаев [2, 3].

Лучевая терапия и частичная хирургическая резекция назначаются в случаях нецелесообразности или невозможности полного удаления гормонально-активной аденомы.

Примерно у 50% послеоперационных больных сохраняется активность заболевания и потребность в дальнейшей терапии. Негативным следствием лучевой терапии является отсроченный клинический эффект и относительно высокий процент развития гипофизарной недостаточности [4, 5].

Касаясь медикаментозной терапии, следует подчеркнуть, что благодаря технологическому прогрессу за последнее десятилетие в клиническую практику вошли новые фармакологические препараты разнонаправленного действия, использование которых позволяет в большинстве случаев добиться стойкого контроля акромегалии. На сегодняшний день известны 3 класса лекарственных препаратов, использующихся при лечении акромегалии. К первому классу относятся синтетические аналоги соматостатина (АС), воздействующие непосредственно на соматостатиновые рецепторы (ССР) аденоматозных клеток, способствуя супрессии секреции ГР и некоторому уменьшению опухолевого объема. Наиболее распространенные препараты этого класса (октреотид и ланреотид), входящие в группу АС 1-й генерации, преимущественно воздействуют на 2-й подтип ССР. Другой задействованный в клинической практике мультилигандный препарат, пасиреотид, относится к АС 2-й генерации и преимущественно связывается с 5-м подтипом ССР. Фармакологическое подавление 2-го и/или 5-го подтипов ССР блокирует секреторную и пролиферативную активность опухолевых клеток, предотвращая дальнейшее развитие патологических изменений [6–8].

Как показали многолетние наблюдения, эффективность использования АС непосредственно зависит от рецепторного фенотипа различных ГР-секретирующих аденом гипофиза. Наибольшая чувствительность к АС1 наблюдается в опухолях, состоящих из густо гранулированных эозинофильных клеток с доминирующим наличием 2-го подтипа ССР, выраженность экспрессии которого определяет сте-

пень супрессивного воздействия и результативность prolonged фармакотерапии. Напротив, опухоли, состоящие из слабо гранулированных хромофобных клеток, а также смешанные опухоли, отличаются резистентностью к АС1, поскольку преимущественно экспрессируют 5-й подтип ССР и, в силу особенности рецепторного фенотипа, проявляют чувствительность к АС2. Практика показывает, что в неселективной выборке при монотерапии АС1 нормализация уровня ИРФ-1 наблюдается примерно у 40–50% больных, что обусловлено вариабельностью экспрессии ССР в различных патоморфологических вариантах соматотропином. С клинической точки зрения резистентными к АС1 считаются пациенты со снижением уровней ГР/ИРФ-1 менее 50% от исходного и сокращением объема опухоли менее 25%. При этом результаты, полученные через 6 месяцев от начала лечения, являются предиктором эффективности длительного лечения АС1 [9, 10].

Используемый с 2014 г. аналог соматостатина 2-й генерации, пасиреотид, эффективен у пациентов, не контролируемых посредством АС1 в максимальных дозах (40–60 мг). Помимо антисекреторного, препарат также обладает антипролиферативным действием. Нежелательным побочным действием пасиреотида является относительно высокая частота развития гипергликемии и сахарного диабета на фоне лечения [11].

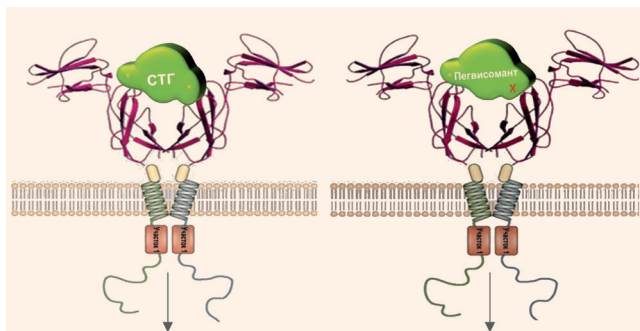
Агонист D2 рецепторов дофамина каберголин представляет 2-й класс лекарственных препаратов для контроля акромегалии. Так же как и АС, каберголин способен непосредственно воздействовать на опухоль, подавляя секрецию ГР. Неселективные и селективные агонисты дофамина широко используются в клинической практике для подавления секреции пролактина при различных физиологических и патологических состояниях. Поскольку они обладают сходным эффектом на секрецию ГР, то АД используются при лечении смешанных опухолей, продуцирующих ГР и пролактин (маммосоматотропины, соматопролактиномы). Кроме этого, согласно клиническим рекомендациям, показаниями для назначения каберголина является монотерапия типичных соматотропином с небольшой секреторной активностью, а также комбинированное использование с АС при выявлении частичной резистентности к препаратам 1-го класса. По мнению L. Sandret et al., терапевтическое использование каберголина способствует нормализации уровня ИРФ-1 в 34% и 50% случаев при использовании в качестве моно- или комбинированной терапии [12].

В последнее время возможности фармакотерапии синдрома акромегалии были расширены благодаря появлению принципиально нового лекарственного препарата – пэгвисоманта. Уникальное свойство препарата заключается в конкурентном ингибировании биологического действия ГР на собственные рецепторы, что, в итоге, способствует стойкой нормализации уровня ИРФ-1 и улучшению клинической картины акромегалии. В отличие от вышеперечисленных препаратов, терапевтическая эффективность пэгвисоманта не определяется особенностями рецепторного фенотипа ГР-секретирующих опухолей гипофиза и потому имеет абсолютный дозозависимый характер.

Пэгвисомант представляет собой пегилированный генетически модифицированный аналог человеческого ГР с 9 аминокислотными заменами, являющийся антагонистом его рецепторов. Рецептор ГР человека представляет собой простой трансмембранный гликопротеин, состоящий из 620 аминокислот с молекулярной массой около 130 кДа. Его экстраклеточный домен состоит из 2-х субъединиц (сайтов), синхронное связывание которых с молекулой ГР способствует их димеризации как необходимого условия для активизации цитоплазматической тирозинкиназы JAK2 и передачи сигнала внутрь клетки. Восемь аминокислотных замен, произведенных в области связывания (сайта) 1, значительно повышают аффинность молекулы антагониста к одной субъединице рецептора ГР, тогда как замена глицина на аланин в положении 120 в области связывания (сайта) 2 блокирует соединение с другой рецепторной субъединицей. Возникающие благодаря данной перестройке конформационные изменения приводят к нарушению физиологического связывания модифицированного ГР с рецептором, препятствуя его активизации и внутриклеточной трансдукции сигнала (рис. 1) [13].

● **Рисунок 1.** Взаимодействие нативного и модифицированного ГР с рецептором [13]

● **Figure 1.** Interaction between native and modified growth hormone (GH) and the receptor [13]

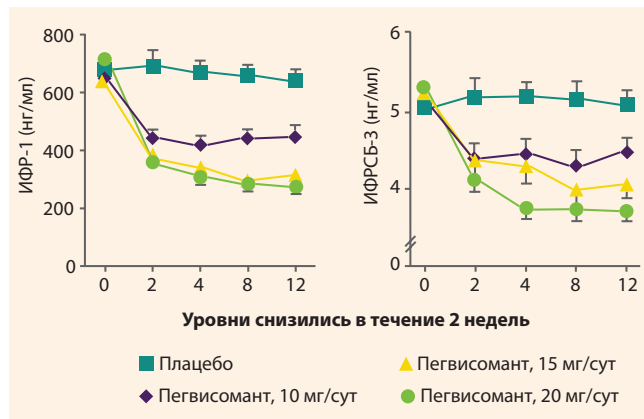


Следует отметить, что пэгвисомант обладает высокой селективностью в отношении рецепторов ГР и не взаимодействует с рецепторами других цитокинов, включая пролактин. Подавление действия ГР под влиянием пэгвисоманта приводит к снижению концентраций не только ИРФ-1, но и сывороточных белков, чувствительных к гормону роста, включая свободный ИРФ-1, кислотно-лабильную субъединицу ИРФ-1 и ИРФ-связывающий белок-3 (ИРФСБ-3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первые публикации о клинической апробации пэгвисоманта появились в 2000 г. В работе P.J. Trainer et al. были представлены сравнительные результаты 12-недельного рандомизированного двойного слепого исследования пэгвисоманта в трех различных дозах (10, 15 и 20 мг) по отношению к плацебо, п/к у 112 пациентов с акроме-

● **Рисунок 2.** Снижение уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 на фоне 12-недельного лечения пэгвисомантом
 ● **Figure 2.** Reduced insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) levels during 12-week pegvisomant therapy



галией. Число пациентов в группах составило 26, 26, 28 и 32 соответственно. Между группами не отмечалось значимых возрастных, гендерных и клинико-лабораторных отличий. За период наблюдения нормализация уровня ИРФ-1 оказалась дозозависимой и зафиксирована в 54, 81, 89 и 10% случаев соответственно. Различие с группой плацебо при всех дозировках была статистически значимой ($p < 0,001$). У пациентов, получающих пэгвисомант в дозе 15 мг и 20 мг в день, отмечалось значительное уменьшение толщины пальцев, отека мягких тканей лица, потливости, слабости (рис. 2) [14].

Позднее A.J. van der Lely et al. представил результаты продленного (18-месячного) исследования, включающего 160 больных акромегалией, и показал терапевтическую эффективность пэгвисоманта, способствующего нормализации уровня ИРФ-1 у 97% больных. Уровень ГР в крови повысился с 12 до 30 мкг/л ($p < 0,001$). Завышение показателей ГР носит ятрогенный характер, поскольку сход-

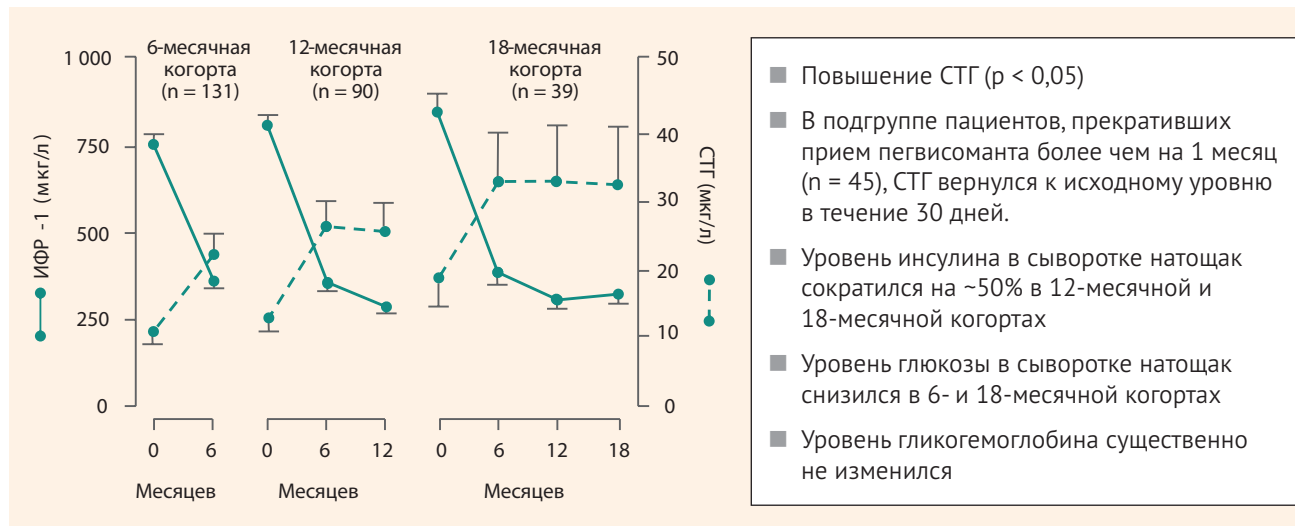
ный по структуре с ГР пэгвисомант также определяется с помощью коммерческих наборов для определения ГР. За весь период наблюдения только у двух пациентов наблюдался продолженный рост опухоли и у двух – повышение уровня трансаминаз, нормализовавшееся после прекращения лечения. Средний объем опухоли гипофиза у 133 больных за 11,5 месяцев лечения снизился на $0,033 \text{ см}^3$ ($0,057$; $p = 0,353$) (рис. 3).

В итоге предварительных исследований препарат был лицензирован для «лечения пациентов с акромегалией, резистентных к хирургическому (и/или лучевому) лечению и у которых предварительное лечение аналогами соматостатина не способствовало нормализации уровня ИРФ-1 или проявлялось непереносимостью» [15].

В связи с периферическим действием препарата, не затрагивающим секреторную активность соматотропинов, возникла потребность в проведении проспективного исследования со сбором дополнительных сведений по эффективности и безопасности препарата в реальной клинической практике. Первым наблюдательным проектом, открытым в 2003 г., стало обсервационное исследование GROS (German Prospective Observational Study), в котором приняло участие более 300 больных, лечение которых подтвердило безопасность и эффективность пэгвисоманта. В 2004 г. этот проект был преобразован в глобальное международное неинтервенционное обсервационное исследование ACROSTUDY с участием 15 стран, посвященное долгосрочному мониторингованию эффективности и безопасности пэгвисоманта [16].

Промежуточный анализ наблюдения за 1288 пациентами по проекту ACROSTUDY был сделан в 2009 г. и показал низкую вероятность продолженного опухолевого роста, повышения содержания печеночных ферментов и развития липодистрофий. Было отмечено, что в реальной клинической практике контроль акромегалии был несколько ниже по сравнению с клиническими исследованиями, не превышая 65–70%, что, возможно, объясня-

● **Рисунок 3.** Снижение уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 на фоне 12-недельного лечения пэгвисомантом
 ● **Figure 3.** Changes in IGF-1 and somatotrophic hormone (STH) levels during the course of pegvisomant therapy



ется недостаточной дозой препарата и низкой комплаентностью к ежедневным инъекциям. С другой стороны, поступательная титрация до максимально разрешенной дозы способна нормализовать уровень ИРФ-1 в 90% случаев даже в реальной клинической практике. Несмотря на то, что максимальная доза препарата составляет 30 мг в день, на практике некоторые пациенты получали по 40 мг в день [17–20].

Пэгвисомант оказался полезен при сочетании акромегалии и сахарного диабета. Однако было отмечено, что у больных с сопутствующим сахарным диабетом показатель нормализации содержания ИРФ-1 оказался несколько ниже (64% против 75%), и поэтому данной категории пациентов требуется более высокая доза для контроля акромегалии. Полагают, что это обусловлено наличием гиперинсулинизма, который повышает экспрессию печеночных рецепторов к ГР и вызывает необходимость более высокой дозы пэгвисоманта для терапевтического насыщения [21, 22].

Второй промежуточный итоговый результат ACROSTUDY был опубликован в 2016 г. В нем были представлены 12-летние результаты лечения пэгвисомантом. Страны – участники проекта представлены на *рис. 4*.

К этому времени под наблюдением находилось 2090 пациентов, 96% из которых до начала лечения пэгвисомантом получали хирургическое, радиологическое или медикаментозное лечение (включая различные комбинации), и при этом только у 11% был достигнут контроль акромегалии. Через 1 год и 10 лет от начала лечения число пациентов с нормальным уровнем ИРФ-1 повысилось до 53 и 73% соответственно при средней дозе от 12,8 до 18,9 мг/день. Наблюдалось улучшение показателей углеводного обмена, снижение инсулинорезистентности, повышение кардиальной функции, увеличение толерантности к физической нагрузке, снижение кардиоваскулярного риска [23]. По данным E. Kuhn et al., использование пэгвисоманта способствовало статистически значимому улучшению кардиореспираторных показателей (фракции выброса и индекса апное-гипопное) [24].

Согласно клиническим наблюдениям, чувствительность к пэгвисоманту как второй линии терапии зависит от возраста диагноза, ИМТ, базального уровня ИРФ-1. Как

правило, стартовая доза и скорость титрации должны быть более высокими у молодых пациентов, у лиц с избыточной массой тела, а также у больных с сахарным диабетом. Предварительные исследования показали, что нормализация ИРФ-1 у мужчин требует меньших доз по сравнению с женщинами и у облученных пациентов по сравнению с необлученными. Женщинам требовалась средняя доза пэгвисоманта с поправкой на вес на 4,7 мг/сут больше, чем мужчинам ($p = 0,001$) [25–27]. Побочные эффекты, связанные с лечением, наблюдались у 337 больных (16,1%), из которых только 2,3% являлись поводом для прекращения лечения.

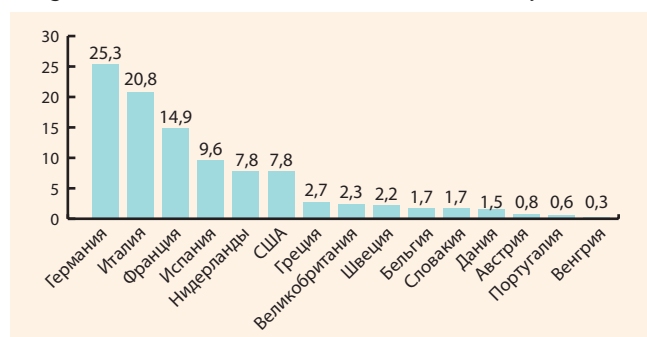
По данным МРТ у 72,2 % больных не было выявлено продолженного опухолевого роста. У 16,8% отмечалось снижение, у 6,8% – повышение и у 4,3% – колебание объема. У 3% больных с исходно нормальным уровнем печеночных ферментов отмечено повышение уровня АЛТ и АСТ более 3 норм. Результаты промежуточного анализа свидетельствовали, что длительное использование пэгвисоманта является эффективным и безопасным при лечении акромегалии [17].

Последующие исследования также подтверждали первоначальные выводы. Так, в работе M. Ragonese et al. представлены результаты мультицентрового обсервационного ретроспективного продольного исследования с целью определения возможных маркеров эффективности длительного лечения пэгвисомантом. Было обследовано 87 больных акромегалией из 7 итальянских медицинских центров. Длительность терапии составляла около 4 лет. Титрация препарата осуществлялась до нормализации уровня ИРФ-1 с окончательной дозой >30 мг/день. По итогам лечения биохимическая ремиссия была достигнута у 75,9 и 89,6% больных через 1 и 4 года лечения соответственно. В процессе анализа не было выявлено статистически значимых различий между моно- и комбинированной терапией. Также не было зафиксировано гендерных различий в проценте больных, достигших контроля акромегалии, терапевтической дозе пэгвисоманта и сроках достижения ремиссии. Эффективность препарата не зависела от предшествующего вида лечения. Для больных СД требовалась большая доза. Резистентность к препарату коррелировала с массой тела и была наибольшей при ИМТ > 30 кг/м². Авторы заключают, что эффективность препарата повышается по мере титрации дозы. Относительно высокие стартовые дозы и более быстрая титрация необходимы у пациентов с ожирением и/или уровнем ИРФ-1, превышающим верхнюю границу нормы более чем в 2,7 раза [28].

Вопросу о возможном увеличении размеров опухоли на фоне приема пэгвисоманта уделялось пристальное внимание. Результаты относительно динамики опухолевого объема на фоне моно- или комбинированной терапии с АС1 оказались противоречивыми. Некоторые исследователи отмечали увеличение объема аденомы на фоне лечения у 5–7% больных. В Итальянском обсервационном наблюдении ACROSTUDY (249 пациентов) при контрольном МРТ уменьшение объема опухоли отмечалось у 13,7%, тогда как увеличение – у 8,8%. В работе A. Bianchi

● **Рисунок 4.** Страны, принимающие участие в исследовании ACROSTUDY

● **Figure 4.** Countries involved in ACROSTUDY study



et al. отмечено, что только у 1 из 35 наблюдаемых пациентов был выявлен небольшой рост аденомы, который в дальнейшем не прогрессировал после 6 мес лечения. В том же исследовании было установлено, что среди 27 пациентов, получающих пэгвисомант в комбинации с АС, достоверный рост (>25%) резидуальной аденомы возник лишь в одном случае, причем данный пациент отличался агрессивным течением заболевания с плохим контролем, и когда у него отмечался дальнейший рост аденомы, он получал 40 мг пэгвисоманта и 120 мг ланреотида Аутожелъ каждые 4 недели.

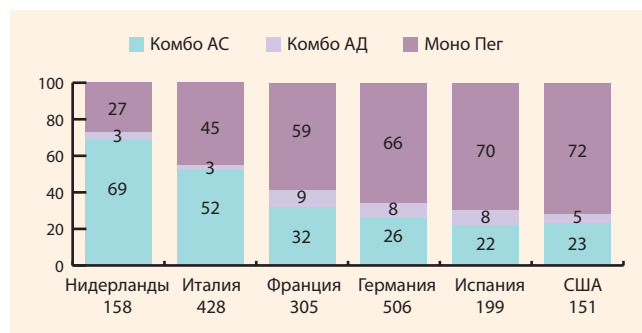
Обычно продолженный опухолевый рост наблюдается в течение 1-го года лечения пэгвисомантом и может отражать агрессивный характер опухолевого развития или быть следствием прекращения лечения АС (ребаунд-эффект). Отсутствие предварительного облучения или небольшая продолжительность лечения АС до назначения пэгвисоманта ассоциируются с повышенным риском опухолевого роста. Показательно, что изменение опухолевого объема не коррелирует с уровнем ИРФ-1. Таким образом, при оценке влияния пэгвисоманта на рост опухолевой ткани следует принимать во внимание исходный сценарий опухолевого развития, предварительную чувствительность к терапии (включая АС), а также исходный объем опухолевой ткани. Вследствие интерперсонализированного колебания объема гипофиза следует внимательно контролировать все МР-изображения опухоли до и на фоне лечения пэгвисомантом для исключения ложных результатов [29–32].

Последующие исследования фокусировались на лечебных схемах (эффективности монотерапии или комбинированного лечения с АС и АД). Первые работы, посвященные изучению возможности комбинированного использования АС1 и пэгвисоманта, датированы 2005 г., в них отмечается высокая эффективность лечения с нормализацией ИРФ-1 у 95% больных при меньшей потребности в пэгвисоманте. В ходе наблюдательного исследования ACROSTUDY были оценены результаты различных режимов вторичной медикаментозной терапии с участием пэгвисоманта. Комбинация пэгвисоманта с АС (Комбо АС) изучалась у 768 больных (38%), с каберголином (Комбо АД) – у 123 (6%), монотерапия пэгвисомантом (Моно Пег) – у 1128 (55%). (В группу Комбо АС также были включены пациенты, получающие АС в комбинации с каберголином.) Следует отметить, что в различных странах – участниках проекта существуют те или иные предпочтения в схемах комбинированного лечения (рис. 5).

Среди обоснований для комбинированного использования АС (или каберголина) с пэгвисомантом выделяются: сохраняющееся повышенное содержание ИРФ-1 (63%), головная боль (9%), гиперпролактинемия (8), сочетанная опухолевая гиперпродукция пролактина (4,6%), близкое расположение опухоли с хиазмой (6,6%), стоимость лечения (5%) и др. Ежедневные инъекции пэгвисоманта осуществлялись в 94, 66 и 91% случаев у больных на Моно Пег, Комбо АС и Комбо АД соответственно. Через 4 года уровень ИРФ-1 нормализовался у 62, 63 и 65% больных соответственно. Отмечено, что число пациентов, находя-

● **Рисунок 5.** Схемы вторичной медикаментозной терапии акромегалии с участием пэгвисоманта в странах, включенных в проект ACROSTUDY

● **Figure 5.** Secondary drug therapy regimens involving pegvisomant for the treatment of acromegaly in the countries involved in ACROSTUDY project



щихся на комбинированной терапии в исследовании ACROSTUDY, существенно повысилось от 20% в 2003 г. до 54% в 2012 г. В итоге авторы указывают на необходимость продолжать наблюдение в рандомизированных группах с использованием стандартных МРТ-методик и лабораторных методов [33, 34].

В работе N.X.G. Basavilbaso et al. был проведен ретроспективный анализ клинических, гормональных и радиологических параметров больных акромегалией, получавших в течение продолжительного времени пэгвисомант в 17 центрах Аргентины. Оценивались долгосрочные результаты по безопасности и эффективности пэгвисоманта, а также определялись предикторы чувствительности к данному лечению в реальной клинической практике. Обследовано 75 пациентов (24 мужчины) в возрасте от 22 до 77 лет. Средняя продолжительность лечения составляла 27 месяцев. До назначения пэгвисоманта уровень ИРФ-1 более чем в 2,4 раза превышал верхнюю границу возрастной нормы. 34 пациента (45%) получали монотерапию пэгвисомантом, в то время как 41 (55%) – комбинированную терапию с АС и/или каберголином. Средняя доза пэгвисоманта составляла 11,5 мг в день и колебалась в зависимости от результативности лечения. В неконтролируемой группе она повышалась до 13,9 мг/день, в группе с достигнутым контролем акромегалии доза препарата снижалась до 10 мг/день. При этом не отмечалось существенной разницы в дозировке между пациентами, находящимися на моно- или комбинированной терапии.

На фоне лечения пэгвисомантом биохимический контроль достигнут у 62,9% больных при средней дозе 11,8 мг/день. Среди побочных эффектов упоминаются локальные изменения в месте инъекций (5,3%), повышение печеночных ферментов (9,3%), продолженный опухолевый рост (9,8%). Авторы не обнаружили ассоциативной связи между возрастом, полом, предшествующей радиотерапией или исходным уровнем ГР у больных, достигших и не достигших контроля. Однако было отмечено, что исходное превышение содержания ИРФ-1 > 2,8 от верхней границы возрастной нормы является предиктором

меньшей терапевтической эффективности препарата. Авторы заключают, что продолжительное лечение пэгвисомантом является высокоэффективным и безопасным для больных акромегалией, резистентных к стандартной терапии [35].

В публикации S.E. Franck et al. приводятся результаты комбинированного использования АС1 и пэгвисоманта у больных акромегалией с частичной резистентностью к АС1. Поскольку эти препараты обладают различным механизмом действия, то преимуществом данной комбинации является контроль опухолевого роста и сохранение безопасного уровня ИРФ-1 при меньшей дозе обоих препаратов и минимальных побочных эффектах (гастроинтестинальные нарушения, липогипертрофия, транзиторное повышение печеночных трансаминаз). Исследование показало, что добавление АС1 к терапии пэгвисомантом способствовало снижению дозы последнего на 50% (с $131,3 \pm 36,2$ до $62,5 \pm 16,7$ мг/нед), уменьшению частоты инъекций и повышению качества жизни [36].

На последнее обстоятельство также указывают результаты двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования. Так, S.J. Neggers et al. сообщают, что комбинированное использование АС1 и пэгвисоманта по данным опросников AcroQoL (Acromegaly Quality of Life Questionnaire) и PASQ (Patient-Assessed Acromegaly Symptom Questionnaire) способствовало уменьшению признаков болезни и существенному повышению качества жизни [37].

Клинические исследования на эту тему, проведенные в Японии, показали, что длительное (до 3,5 лет) использование пэгвисоманта в дозе 10–30 мг/день у 16 пациентов способствовало стойкой нормализации уровня ИРФ-1 у 81,3% больных, что способствовало улучшению клинической картины и повышению качества жизни. Переносимость препарата была хорошая, увеличения объема опухоли не выявлено. У трех пациентов отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз, который нормализовался после прекращения приема препарата. По мнению авторов, пэгвисомант демонстрировал высокую клиническую эффективность и хорошую толерантность [38].

Касаясь педиатрической практики, следует упомянуть о положительном результате применения пэгвисоманта у двух подростков 10 и 13 лет с гипофизарным гигантизмом (вследствие AIP-мутации) и длительным анамнезом неэффективной хирургической, лучевой и медикаментозной терапии (АС1 + каберголин) в высоких дозах. Через 2 и 5 месяцев лечения пэгвисомантом был достигнут контроль заболевания [39].

Отдельной темой является опыт первичного использования пэгвисоманта с целью скорейшего достижения ремиссии. В ретроспективном исследовании N.A. Tritos et al. проводился сравнительный анализ эффективности первичного (28 больных, 1 гр.) и вторичного (176 пациентов, 2 гр.) лечения пэгвисомантом. Средняя доза препарата составляла 17 и 12 мг в день, длительность лечения – 1,6 года и 3,8 лет соответственно. Согласно результатам,

уровень ИРФ-1 нормализовался у 76,9 и 81% больных 1-й и 2-й групп соответственно. Средний срок наступления нормализации ИРФ-1 (через 0,5–0,6 лет), равно как и процент пациентов, достигших ремиссии, существенно не различались. Отмечено, что изначально высокий уровень ИРФ-1 и наличие сахарного диабета являлись предикторами низкой чувствительности к препарату, что требовало эскалации дозы. Переносимость проявлялась низкой частотой кожных проявлений, постинъекционных реакций и повышения уровня трансаминаз. Только у одного пациента из 2-й группы было обнаружено увеличение размеров опухоли ткани. Авторы заключают, что первичная или вторичная монотерапия пэгвисомантом способствует нормализации уровня ИРФ-1 более чем в 75% случаев и имеет благоприятный профиль толерантности. Однако требуются дальнейшие исследования для оценки безопасности первичного использования препарата при лечении акромегалии [40].

Таким образом, представленные результаты многолетнего использования пэгвисоманта указывают на клиническую эффективность и безопасность использования препарата в качестве вторичной моно- и комбинированной терапии с АС1 и АД. Своевременное добавление пэгвисоманта позволяет избежать повторного оперативного вмешательства, радиохирургического лечения или назначения избыточно высоких доз АС.

Согласованная схема вторичной медикаментозной терапии акромегалии закреплена Европейским консенсусным соглашением от 2018 г. При отсутствии контроля акромегалии после нерадикальной аденомэктомии в качестве второй линии лечения назначаются АС1. Для пациентов с частичной чувствительностью к АС1 (снижение ГР и/или ИРФ-1 > 50%) рекомендуется поступательная эскалация дозы (или уменьшение межинъекционных интервалов), а также дополнительное назначение каберголина.

В случае, если биохимический контроль не достигается на фоне максимальных доз АС1, эксперты предлагают индивидуализированное лечение с учетом наличия (или отсутствия) клинических признаков остаточной ткани или состояния углеводного обмена. Если остаточная опухолевая ткань не подходит для резекции, то предлагается перевод пациента на АС 2-й генерации (пасиреотид ЛАР). При наличии симптоматического сахарного диабета (или при развитии ятрогенной гипергликемии на пасиреотид) рекомендуется назначение пэгвисоманта. Если остаточная ткань опухоли небольших размеров и изначально имеется нарушение углеводного обмена, то к АС 1-й генерации показано добавление пэгвисоманта [41].

Таким образом, дальнейшее совершенствование дифференцированного лечебного пособия с использованием современных и новых лекарственных препаратов позволит обеспечить стойкий контроль заболевания с повышением качества и продолжительности жизни больных акромегалией.



Поступила / Received 21.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2020
Принята в печать / Accepted 15.04.2020

Список литературы / References

- Domingo M.P. Treatment of acromegaly in the era of personalised and predictive medicine. *Clin Endocrinol.* 2015;83(1):3–14. doi: 10.1111/cen.12731.
- Ezzat S., Caspar-Bell G.M., Chik C.L., Denis M.C., Domingue M.E., Imran S.A. et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline. *Endocr Pract.* 2019;25(4):379–393. doi: 10.4158/EP-2018-0500.
- Bollerslev J., Heck A., Olarescu N.C. Management of endocrine disease: individualised management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):R57–R71. doi: 10.1530/EJE-19-0124.
- Cuevas-Ramos D., Carmichael J.D., Cooper O., Bonert V.S., Gertych A., Mamejak A.N., Melmed S. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):122–131. doi: 10.1210/jc.2014-2468.
- Bates P.R., Carson M.N., Trainer P.J., Wass J.A. Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clin Endocrinol.* 2008;68(1):136–142. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03012.x.
- Giustina A., Arnaldi G., Bogazzi F., Cannavo S., Colao A., De Marinis L. et al. Pegvisomant in Acromegaly: An Update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577–589. doi: 10.1007/s40618-017-0614-1.
- Gadelha M.R., Wildemberg L.E., Bronstein M.L., Gatto F., Ferone L. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):100–108. doi: 10.1007/s11102-017-0791-0.
- Khairi S., Sagvand B.T., Pulaski-Liebert K.J., Tritos N.A., Klibanski A., Nachtigall L.B. Clinical outcomes and self-reported symptoms in patients with acromegaly: an 8-year follow-up of a lanreotide study. *Endocr Pract.* 2017;23(1):56–65. doi: 10.4158/EP161439.OR.
- Akirov A., Asa S.L., Amer L., Shimon I., Ezzat S. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med.* 2019;8(11):1962. doi: 10.3390/jcm8111962.
- Kasuki L., Wildemberg L.E., Gadelha M.R. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):R89–R100. doi: 10.1530/EJE-17-1006.
- Gadelha M.R., Bronstein M.D., Brue T., Coculescu M., Flieseriu M., Guitelman M. 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):875–884. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X.
- Sandret L., Maison P., Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;8(11):1327–1335. doi: 10.1210/jc.2010-2443.
- Brooks A.J., Waters M.J. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(9):515–525. doi: 10.1038/nrendo.2010.123.
- Trainer P.J., Drake W.W., Katznelson L., Freda P.U., Herman-Bonert V., van der Lely A.J. et al. Treatment of Acromegaly With the Growth Hormone-Receptor Antagonist Pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000;342(16):1171–1177. doi: 10.1056/NEJM200004203421604.
- van der Lely A.J., Hutson R.N., Trainer P.J., Besser G.M., Barcan A.L., Katznelson L. et al. Long-term Treatment of Acromegaly With Pegvisomant, a Growth Hormone Receptor Antagonist. *Lancet.* 2001;358(9295):1754–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06844-1.
- Buchfelder M., Schläpfer S., Droste M., Mann K., Saller B., Brübach K. et al. The German ACROSTUDY: past and present. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):3–10. doi: 10.1530/EJE-09-0350.
- van der Lely A.J., Jonsson P.J., Wilton P., Akerblak A.C., Cara J., Ghigo E.G. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):239–245. doi: 10.1530/EJE-16-0008.
- van der Lely A.J., Jonsson P.J., Wilton P., Akerblak A.C., Cara J., Ghigo E.G. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):239–245. doi: 10.1530/EJE-16-0008.
- Sievers C., Baur D.M., Schwanke A., Buchfelder M., Droste M., Mann K., Stalla G.T. Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort. *Pituitary.* 2015;18:916–923. doi: 10.1007/s11102-015-0673-2.
- Colao A., Arnaldi G., Beck-Peccoz P., Cannavo S., Cozzi R., Uberty Ed. et al. Pegvisomant in acromegaly: why, when, how. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(8):693–699. doi: 10.1007/BF03347452.
- Droste M., Domberg J., Buchfelder M., Mann K., Schwanke A., Stalla G., Strasburger C.J. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF-I levels. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):59–68. doi: 10.1530/EJE-13-0438.
- Neggess S.J., van der Lely A.J. Combination treatment with somatostatin analogues and PEG in acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21(3):129–133. doi: 10.1016/j.ghir.2011.03.004.
- Buchfelder M., van der Lely A.J., Biller B.M.K., Webb S., Brue T., Strasburger C.J. et al. Long-term Treatment With Pegvisomant: Observations From 2090 Acromegaly Patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(6):419–427. doi: 10.1530/EJE-18-0616.
- Kuhn E., Maione L., Bouchachi A., Roziere M., Salenave S., Brailly-Tabard S. et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):693–702. doi: 10.1530/EJE-15-0500.
- Colao A., Pivonello R., Auriemma R.S., Martino M.C.D., Bidlingmaier M., Briganti M. et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):467–477. doi: 10.1530/eje.1.02112.
- Parkinson C., Burman P., Messig M., Trainer P.J. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):190–195. doi: 10.1210/jc.2006-1412.
- Marazuela M., Lucas T., Alvarez-Escola C., Puig-Domingo M., de la Torre N.G., de Miguel-Novoa P. et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. *Eur J Endocrinol.* 2006;160(4):535–542. doi: 10.1530/EJE-08-0705.
- Ragonese M., Grotoli S., Maffei P., Alibrandi A., Ambrosio M.R., Arnaldi G. et al. How to Improve Effectiveness of Pegvisomant Treatment in Acromegalic Patients. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(5):575–581. doi: 10.1007/s40618-017-0773-0.
- Giustina A. Optimal use of pegvisomant in acromegaly: are we getting there? *Endocrine.* 2015;48:3–8. doi: 10.1007/s12020-014-0462-0.
- Bianchi A., Valentini F., Luorio R., Poggi M., Baldelli R., Passeri M. et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32:40. doi: 10.1186/1756-9966-32-40.
- Neggess S.J., Muhammad A., van der Lely A.J. Pegvisomant treatment in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):59–65. doi: 10.1159/000381644.
- Flieseriu M. The role of combination medical therapy in acromegaly: hope for the nonresponsive patient. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(4):321–329. doi: 10.1097/MED.0b013e32836318a1.
- Strasburger C.J., Mattsson A., Wilton P., Aydin F., Hey-Hadavi J., Biller B.M.K. Increasing Frequency of Combination Medical Therapy in the Treatment of Acromegaly With the GH Receptor Antagonist Pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):321–329. doi: 10.1530/EJE-17-0996.
- Filopanti M., Olgiati L., Mantovani G., Corbetta S., Arosio M., Gasco V. et al. Growth hormone receptor variants and response to pegvisomant in monotherapy or in combination with somatostatin analogs in acromegalic patients: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E165–E172. doi: 10.1210/jc.2011-1769.
- Basavilbaso N.X.G., Ballarino M.C., Bruera D., Bruno O., Chervin A.B., Danilowicz K. et al. Pegvisomant in Acromegaly: A Multicenter Real-Life Study in Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(4):320–327. doi: 10.20945/2359-399700000160.
- Franck S.E., Muhammad A., van der Lely A.J., Neggess S.J.C.M.M. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine.* 2016;52:206–213. doi: 10.1007/s12020-015-0810-8.
- Neggess S.J., van Aken M.O., de Herder W.W., Feelders R.A., Janssen J.A., Badia X. et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3853–3859. doi: 10.1210/jc.2008-0669.
- Shimatsu A., Nagashima M., Yassiyaki S., Ohki N., Chihara K. Efficacy and Safety of Monotherapy by Pegvisomant, a Growth Hormone Receptor Antagonist, in Japanese Patients With Acromegaly. *Endocr J.* 2016;63(4):337–347. doi: 10.1507/endocr.EJ15-0619.
- Joshi K., Daly A.F., Beckers A., Zacharin M. Resistant Paediatric Somatotropinomas due to AIP Mutations: Role of Pegvisomant. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):196–202. doi: 10.1159/000488856.
- Tritos N.A., Chanson P., Jimenez C., King D., Jonsson P., Klibanski A., Biller B.M.K. Effectiveness of First-Line Pegvisomant Monotherapy in Acromegaly: An ACROSTUDY Analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):213–220. doi: 10.1530/EJE-16-0697.
- Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Kibanski A., Casanueva F.F., Wass J.A.H. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552–561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.

Информация об авторах:

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: vspronin@yandex.ru
Пронин Евгений Вячеславович, врач-эндокринолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; e-mail: r-wp@mail.ru

Information about the authors:

Vyacheslav S. Pronin, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Endocrinology Department of Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: vspronin@yandex.ru

Evgeny V. Pronin, endocrinologist of State Budgetary Healthcare Institute of Moscow "Endocrinology Dispensary" of the Moscow Health Department; 37, bld. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; e-mail: r-wp@mail.ru