

Октреотид в лечении акромегалии – возможности высокодозной медикаментозной терапии

И.А. Иловайская, <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>, irena.ilov@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Октреотид – аналог соматостатина первого поколения, который 40 лет используется для медикаментозного лечения акромегалии как после нейрохирургического вмешательства, так и в качестве первой линии лечения. Частота биохимического контроля на фоне применения октреотида пролонгированного действия варьирует от 25 до 56% в зависимости от уровней гормона роста и ИРФ-1 в дебюте заболевания, наличия предыдущего хирургического вмешательства, пола и возраста пациента, соблюдения режима лечения и применяемой дозы октреотида. Многолетний клинический опыт применения октреотида пролонгированного действия демонстрирует, что более чем у половины пациентов требуется увеличение дозировки до 30 мг и выше. Если на фоне лечения октреотидом в дозе 30 мг в течение 3 мес. не отмечается нормализации уровня ИРФ-1, но произошло его снижение на 50% и более от исходного, возможно дальнейшее увеличение дозы до 40 мг, т. к. при этом повышается эффективность лечения без увеличения частоты побочных эффектов. Зарубежными исследователями было показано, что высокие дозы октреотида (60 мг каждые 28 дней) могут улучшать показатели биохимического контроля у пациентов, не полностью ответивших на терапию дозами 30–40 мг октреотида пролонгированного действия. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной дозы октреотида пролонгированного действия в терапии акромегалии как на старте лечения, так и в его процессе. Ведение пациентов группой специалистов, занимающихся лечением опухолей гипофиза, позволит быстрее достичь биохимического контроля акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, октреотид, ланреотид, биохимический контроль, высокие дозы

Для цитирования: Иловайская И.А. Октреотид в лечении акромегалии – возможности высокодозной медикаментозной терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(10):148–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-148-152>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Octreotide in the treatment of acromegaly – the possibilities of high-dose therapy

Irena A. Ilovayskaya, <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>, irena.ilov@yandex.ru

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Octreotide is a first-generation somatostatin analog that has been used for 40 years for the medical treatment of acromegaly, both after neurosurgical intervention and as first-line treatment. The frequency of biochemical control against the background of extended-acting octreotide varies from 25 to 56% depending on growth hormone and IGF-1 levels at the disease debut, presence of previous surgery, patient gender and age, treatment compliance and the dose of octreotide used. Long-term clinical experience with prolonged-acting octreotide demonstrates that more than half of patients require an increase in dosage to 30 mg or higher. If during treatment with Octreotide in a dose of 30 mg for 3 months there is no normalization of IGF-1 level, but there was a decrease of 50% or more of the initial level, further dose increase to 40 mg is possible, because this increases the effectiveness of treatment without increasing the frequency of side effects. Foreign researchers have shown that high doses of Octreotide (60 mg every 28 days) can improve biochemical control in patients who have not fully responded to therapy with doses of 30–40 mg of extended-acting Octreotide. Further studies are needed to determine the optimal dose of prolonged octreotide in acromegaly therapy, both at the start of treatment and during treatment. Management of patients by a team of specialists involved in the treatment of pituitary tumors will allow faster achievement of biochemical control of acromegaly.

Keywords: acromegaly, octreotide, lanreotide, biochemical control, high doses

For citation: Ilovayskaya I.A. Octreotide in the treatment of acromegaly – the possibilities of high-dose therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):148–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-148-152>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Медикаментозная терапия акромегалии является важным компонентом лечебной программы пациентов с этим заболеванием. Первой линией лечения акромегалии является нейрохирургическое вмешательство, однако медикаментозная терапия может применяться как до, так и после такового. После нейрохирургического вмешательства медикаментозная терапия обязательно назначается при сохранении активности заболевания [1–4]. До нейрохирургического вмешательства медикаментозная терапия может быть назначена, если нейрохирургическая операция не может быть выполнена в ближайшее время (в течение 3–6 мес.), если пациент категорически отказывается от операции, или если у пациента тяжелое соматическое состояние, которое является противопоказанием для операции/анестезиологического пособия [1–4].

Среди препаратов для медикаментозной терапии акромегалии в РФ доступны аналоги соматостатина первого поколения октреотид и ланреотид в пролонгированных формах, агонист дофаминовых рецепторов каберголин и антагонист гормона роста пэгвисомант. Аналог соматостатина второго поколения пасиреотид не зарегистрирован для лечения акромегалии в РФ. Особенности механизма действия препаратов суммированы в *табл. 1*.

Октреотид и ланреотид являются лидерами медикаментозного лечения акромегалии, т. к. оказывают существенное влияние и на гормональную секрецию, и на клетки соматотропной опухоли. Эти препараты назначаются пациентам с акромегалией в первую очередь, они показали свою эффективность в качестве и первичной, и адъювантной терапии [1–6]. Данный обзор дает обоснование возможностям применения октреотида продленного действия в высоких дозах у пациентов с акромегалией.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ОКТРЕОТИДА

Октреотид впервые синтезировали в 1982 г., он был первой биологически стабильной субстанцией, аналогичной по своим свойствам нативному соматостатину, но имеющей более длинный период полужизни (1,5–2 ч против 3 мин) [7]. Препарат октреотида, вводимый подкожно или

● **Таблица 1.** Точки приложения медикаментозной терапии акромегалии

● **Table 1.** Points of application of drug therapy for acromegaly

| Вид препарата | Влияние на ГР и ИРФ-1 | Антипролиферативный эффект |
|---|---|----------------------------|
| Октреотид и ланреотид (лиганды соматостатиновых рецепторов 2-го типа) | Прямо подавляют секрецию ГР, опосредованно снижают секрецию ИРФ-1 | Есть |
| Агонисты дофаминовых рецепторов | Парадоксально подавляют секрецию ГР, опосредованно снижают секрецию ИРФ-1 | Нет |
| Антагонист ГР | Не подавляет секрецию ГР, прямо ингибирует секрецию ИРФ-1 | Нет |

внутривенно, получил одобрение для лечения акромегалии в 1988 г. Данные первых исследований продемонстрировали эффективность октреотида короткого действия в снижении уровней гормона роста (ГР) и ИРФ-1 у пациентов с акромегалией [8–10]. Октреотид в депонированной форме был представлен и одобрен для клинического применения в 1995 г. [5, 11]. Препарат представляет собой октреотид, инкапсулированный в микросферы, состоящие из биоразлагаемого полимера, который обычно вводят глубоко внутримышечно 1 раз в 4 нед. После однократной инъекции октреотид высвобождается с поверхности микросфер, что дает кратковременный выброс концентрации октреотида в течение 1 ч после введения, однако затем содержание октреотида постепенно снижается в течение 12 ч. Через несколько дней, по мере распада биополимерных капсул, наступает вторая фаза высвобождения, которая характеризуется постепенным повышением концентрации октреотида в крови. К 14-му дню после инъекции достигается максимальная концентрация препарата, которая стабильно держится до 42-го дня [11]. Равновесные терапевтические концентрации октреотида в сыворотке крови достигаются после трех последовательных инъекций, и достигается терапевтическая концентрация препарата примерно в 1,6 раза выше по сравнению с уровнями октреотида после первой инъекции [8]. Октреотид продленного действия в настоящее время является наиболее часто назначаемой лекарственной формой аналогов соматостатина [5]. Ланреотид был синтезирован несколько позже – в 2001 г. Учитывая сходные показатели эффективности и безопасности препаратов, при оценке результатов лечения их часто объединяют в одну группу – аналоги соматостатина первого поколения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ОКТРЕОТИДОМ ПРОДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

По данным исследований, в неселективной выборке пациентов с акромегалией частота достижения биохимического контроля на фоне применения октреотида составила 25–45% [6, 12, 13]. Этим показателям соответствуют данные Российского регистра гипоталамо-гипофизарных заболеваний, согласно которым в целом частота биохимического контроля на фоне медикаментозного лечения акромегалии составила 32% [14]. Однако необходимо учитывать, что начальные уровни инсулино-подобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1), предыдущее хирургическое вмешательство, пол и возраст пациента, побочные эффекты и соблюдение режима лечения могут влиять на вероятность достижения биохимического контроля [15]. В обзоре A. Colao et al., который включал исследования 1990–2015 гг. по оценке эффективности аналогов соматостатина первого поколения, частота биохимического контроля варьировала от 17 до 86% для октреотида продленного действия и от 17 до 84% – для ланреотида аутожеля [15]. В целом, по данным метаанализа, частота биохимического контроля на фоне применения октреотида и ланреотида значимо не различается и составляет примерно 55% [16].

Сходная частота биохимического контроля на лечении аналогами соматостатина первого поколения отмечалась по данным регистров акромегалии из Москвы и Татарстана, составив, соответственно, 49% и 56% [17, 18]. В Республике Татарстан пациенты получали именно Октреотид-депо в качестве медикаментозной терапии, поэтому полученные данные можно считать отражением эффективности данного препарата в условиях реальной клинической практики [18]. Таким образом, данные о различной частоте достижения биохимического контроля на фоне медикаментозной терапии не являются противоречивыми, а отражают особенности дизайна исследования и когорты пациентов, получающих лечение.

Еще одним значительным клиническим эффектом октреотида является способность уменьшать объем опухоли гипофиза за счет выраженной антипролиферативной активности в отношении соматотрофных клеток. Уменьшение объема соматотропиномы отмечается у 60–66% пациентов, получающих пролонгированные препараты октреотида, в т. ч. Октреотид-депо российского производства, и не во всех случаях он коррелирует с биохимическим ответом [19–22]. Туморсупрессивный эффект отмечается уже в первые месяцы лечения, достигая максимального в течение 6–12 мес. фармакологического воздействия [19–21].

МЕСТО ВЫСОКИХ ДОЗ ОКТРЕОТИДА В ЛЕЧЕНИИ АКРОМЕГАЛИИ

Важным аспектом эффективности медикаментозного лечения является доза применяемого препарата. Октреотид продленного действия выпускается в дозах 10 мг, 20 мг и 30 мг. Согласно привычной эмпирической схеме, лечение начинается со средней дозы препарата 20 мг, и, если в течение 3 мес. уровни гормона роста (ГР) и/или инсулино-подобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1) не достигают целевых критериев биохимического контроля, дозу увеличивают до 30–40 мг [1, 2, 23–25]. Однако исследования с титрацией дозы демонстрируют, что более чем у половины пациентов требуется увеличение дозировки до 30 мг и выше (табл. 2) [6, 26–28].

По данным ретроспективной оценки медикаментозного лечения 420 больных, включенных в немецкий регистр,

● **Таблица 2.** Дозы препаратов октреотида продленного действия в различных исследованиях

● **Table 2.** Doses of extended-acting octreotide medications in various studies

| Автор и год исследования | Пациенты, n (%), получающие соответствующую дозу препарата каждые 4 нед. | | | |
|-----------------------------------|--|-----------|-----------|-----------|
| | 10 мг | 20 мг | 30 мг | 40 мг |
| R. Cozzi et al., 2006 [26] | 6 (9) | 10 (14,9) | 44 (65,7) | |
| A. Colao et al., 2007 [27] | | 24 (42,9) | 15 (26,8) | 17 (30,3) |
| M. Mercado et al., 2007 [6] | 5 (7,4) | 15 (22,1) | 48 (71) | |
| А.В. Виноградова и др., 2011 [28] | 4 (5,1) | 33 (41,8) | 11 (13,9) | 31 (39,2) |

наиболее часто применяемыми были максимальные дозы аналогов соматостатина – 30 мг октреотида и 120 мг ланреотида аутожеля [29]. Таким образом, у большинства пациентов 20 мг октреотида продленного действия недостаточно для биохимического контроля акромегалии, и у них есть показания для высокодозной терапии аналогами соматостатина, что для октреотида продленного действия составляет 30 мг и более. Интересно отметить, что вышеупомянутое исследование A.K. Fløglstad et al., в ходе которого определялись возможные терапевтические дозы октреотида продленного действия для клинического применения, было проведено в 1995 г. В нем оценивалась способность препарата снижать уровень гормона роста менее 5 нг/мл, т. к. в то время именно этот биохимический критерий использовался в клинической практике. Однако с тех пор целевые гормональные показатели лечения акромегалии существенно изменились [1, 2, 30], и это может быть обоснованием для более высоких доз октреотида, требующихся в соответствии с современным пониманием биохимического контроля акромегалии.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ ОКТРЕОТИДОМ

Опыт применения ланреотида аутожеля показывает, что лечение можно начинать и с максимальной дозы препарата. В российской клинической практике широко используется доза ланреотида аутожеля 120 мг 1 раз, которая и применяется на старте терапии. Возможно, для октреотида стоит рассмотреть старт терапии с 30 мг, чтобы ускорить наступление биохимического контроля, если таковой возможен.

Снижение уровня ИРФ-1 на 50% и более в течение первых 3 мес. лечения аналогами соматостатина является предиктором эффективности дальнейшего лечения [17, 31, 32]. Если в первые месяцы терапии подобного снижения не отмечено – дальнейшее лечение октреотидом или ланреотидом нецелесообразно и шансы достичь биохимического контроля акромегалии практически равны нулю, необходимо искать другие альтернативные методы лечения. Применение на старте терапии средней дозы октреотида продленного действия создает у врача иллюзию того, что дальнейшее увеличение дозировки может привести к желаемому значимому снижению целевых гормональных показателей. Однако если за первые 3 мес. терапии даже в средней дозе уровень ИРФ-1 снизился на 50% от исходного и более, но не нормализовался – продолжение медикаментозного лечения оправданно. В таком случае целесообразно увеличение дозы аналогов соматостатина и/или сокращение интервала между инъекциями [30].

До какого предела можно увеличивать дозу аналогов соматостатина – этот вопрос остается открытым даже для совета экспертов [30]. Наш собственный опыт применения октреотида-депо в дозах 30–40 мг свидетельствует об эффективности и безопасности лечения [21]. В недавнем исследовании A. Colao совместно с польской группой исследователей была показана безопасность терапии октреотидом продленного действия в дозе 40 мг/мес [33].

A. Giustina et al. показали, что более высокие дозы октреотида (60 мг каждые 28 дней) могут улучшать показатели биохимического контроля у пациентов, не полностью ответивших на терапию стандартными дозами аналогов соматостатина [34]. Опыт применения препаратов октреотида в лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта показывает, что даже доза октреотида 120 мг/мес не ассоциирована со значимым увеличением побочных эффектов [35]. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной дозы октреотида продленного действия в терапии акромегалии как на старте лечения, так и в его процессе. Однако еще раз хочется подчеркнуть, что для высокодозной терапии аналогами соматостатина требуется тщательный отбор пациентов с учетом пола и возраста, исходных уровней ИРФ-1, особенностей опухоли по данным МРТ и иммуногистохимического исследования (если таковое проводилось) [36–39]. Если пациент оказался резистентным к терапии аналогами соматостатина в первые 3 мес. лечения – дальнейшая эскалация дозы не приведет к достижению биохимического контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В недавнем исследовании D. Esposito et al. было показано, что удлинение периода от появления первых симптомов акромегалии до постановки диагноза значимо увеличивает количество коморбидных заболеваний, снижает качество и продолжительность жизни пациентов [40]. Поэтому актуальной задачей является скрининг акромега-

лии в общей популяции или в отдельных группах пациентов с патогномичными клиническими проявлениями [41]. Однако после диагностики заболевания не менее значимой проблемой является скорейшее достижение биохимического контроля, для чего необходимы тщательный биохимический контроль, применение различных методов лечения (нейрохирургическое вмешательство, медикаментозная терапия, радиохирugia по показаниям) и своевременная титрация дозы аналогов соматостатина. Применение октреотида продленного действия в дозе 30 мг на старте медикаментозной терапии, а также увеличение дозы октреотида до 40–60 мг у пациентов, ответивших на лечение снижением уровня ИРФ-1 на 50% и более, являются возможными дополнительными вариантами оптимизации лечения. Лечение акромегалии лучше всего проводить междисциплинарной группой экспертов [42]. В составе такой группы должны быть нейрохирурги, специализирующиеся в области транссфеноидальной хирургии гипофиза, эндокринологи, хорошо разбирающиеся во всем спектре методов лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний, нейрорадиологи, владеющие современными методами визуализации гипофиза и хиазмально-селлярной области, и другие специалисты. Тактика лечения, согласованная группой экспертов, будет способствовать в обычной клинической практике сокращению периода от диагностики акромегалии до достижения биохимического контроля заболевания.



Поступила / Received 28.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 13.04.2022

Принята в печать / Accepted 19.04.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2013;(6):4–18. <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>.
- Dedov I.I., Molitvoslova N.N., Rozhinskaya L.Ya., Mel'nicenko G.A. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Problemy Endokrinologii*. 2013;(6):4–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>.
- Katznelson L., Laws E.R. Jr., Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>.
- Ershadinia N., Tritos N.A. Diagnosis and treatment of acromegaly: An Update. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(2):333–346. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.11.007>.
- 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. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-1006>.
- Öberg K., Lamberts S.W. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):R551–R566. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0151>.
- Mercado M., Borges F., Bouterfa H., Chang T.C., Chervin A., Farrall A.J. et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):859–868. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x>.
- Bauer W., Briner U., Doepfner W., Haller R., Huguenin R., Marbach P. et al. SMS 201–995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci*. 1982;31(11):1133–1140. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(82\)90087-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(82)90087-x).
- Lamberts S.W., Oosterom R., Neufeld M., del Pozo E. The somatostatin analog SMS 201–995 induces long-acting inhibition of growth hormone secretion without rebound hypersecretion in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(6):1161–1165. <https://doi.org/10.1210/jcem-60-6-1161>.
- Vance M.L., Harris A.G. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch Intern Med*. 1991;151(8):1573–1578. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1872661>.
- Ezzat S., Snyder P.J., Young W.F., Boyajy L.D., Newman C., Klibanski A. et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med*. 1992;117(9):711–718. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-9-711>.
- Fløgstad A.K., Halse J., Haldorsen T., Lancranjan I., Marbach P., Bruns C., Jervell J. Sandostatin LAR in acromegalic patients: a dose-range study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3601–3607. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.12.8530606>.
- Colao A., Bronstein M.D., Freda P., Gu F., Shen C.C., Gadelha M. et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):791–799. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480>.
- Manosso K.Z.B., Sampaio C.L., Kasuki L., Antunes X., Gadelha M.R., Boguszewski C.L. GH and IGF-I levels and tumor shrinkage in response to first generation somatostatin receptor ligands in acromegaly: a comparative study between two reference centers for pituitary diseases in Brazil. *Endocrine*. 2021;74(1):146–154. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02766-2>.
- Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Исаков М.А., Луценко А.С. и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы эндокринологии*. 2020;(1):93–103. <https://doi.org/10.14341/probl10333>.
- Belaya Z.E., Golounina O.O., Rozhinskaya L.Y., Mel'nicenko G.A., Isakov M.A., Lutsenko A.S. et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the united Russian registry of patients with pituitary tumors. *Problemy Endokrinologii*. 2020;(1):93–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl10333>.
- Colao A., Auriemma R.S., Pivonello R., Kasuki L., Gadelha M.R. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(3):235–247. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0684-z>.
- Carmichael J.D., Bonert V.S., Nuño M., Ly D., Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of soma-

- tostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1825–1833. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3757>.
17. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин Е.В., Пронин В.С. Предикторы клинического течения и эффективности лечения акромегалии (по материалам Московского регистра). *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020;(3):26–38. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-3-26-38>.
 - Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Pronin E.V., Pronin V.S. Predictors of acromegaly clinical history and treatment effectiveness (based on Moscow Register Data). *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2020;(3):26–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-3-26-38>.
 18. Вагаринова Г.Р., Пашаев Б.Ю., Ашимова Р.Р., Хафизов А.Р., Мохова Ю.В. Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан по данным регионального регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области. *Альманах клинической медицины.* 2021;(4):254–260. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-040>.
 - Vagarova G.R., Pashaev B.Y., Ashimova R.R., Khafizov A.R., Mokhova I.V. The effectiveness of acromegaly treatment according to the Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;(4):254–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-040>.
 19. Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1682. <https://doi.org/10.3390/ijms21051682>.
 20. Lamberts S.W.J., Hofland L.J. Anniversary review: Octreotide, 40 years later. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(5):R173–R183. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0074>.
 21. Древал А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г., Сташук Г.А., Абраменко А.С., Тишенина Р.С. Изменение объема соматотропиномы у больных, получающих лечение Октреотидом-депо. *Проблемы эндокринологии.* 2014;(4):12–16. <https://doi.org/10.14341/probl201460412-16>.
 - Dreval A.V., Ilovayskaya I.A., Pokramovich Yu.G., Stashuk G.A., Abramenko A.S., Tishenina R.S. Change of volume somatotropinoma in patients received Octreotide-depot. *Problemy Endokrinologii.* 2014;(4):12–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460412-16>.
 22. Древал А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г., Сташук Г.А., Тишенина Р.С. Диссоциация биохимического и супрессивного эффектов аналогов соматостатина. *Альманах клинической медицины.* 2014;(32):97–100. Режим доступа: <https://almlined.ru/jour/article/view/141/142>.
 - Dreval A.V., Ilovayskaya I.A., Pokramovich Yu.G., Stashuk G.A., Tishenina R.S. Dissociation of biochemical and tumor-suppressive effects of somatostatin analogs. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(32):97–100. (In Russ.) Available at: <https://almlined.ru/jour/article/view/141/142>.
 23. Chin S.O., Ku C.R., Kim B.J., Kim S.W., Park K.H., Song K.H. et al. Medical Treatment with Somatostatin Analogues in Acromegaly: Position Statement. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34(1):53–62. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.53>.
 24. Fleseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U., Gadelha M.R., Giustina A., Katznelson L. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
 25. Giustina A., Barkhoudarian G., Beckers A., Ben-Shlomo A., Biermasz N., Biller B. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667–678. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>.
 26. Cozzi R., Montini M., Attanasio R., Albizzi M., Lasio G., Lodrini S. et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1397–1403. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2347>.
 27. Colao A., Pivonello R., Auriemma R.S., Galdiero M., Savastano S., Lombardi G. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):579–587. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0383>.
 28. Виноградова А.В., Перфильев А.В., Тригосова И.В., Иловайская И.А. Эффективность лечения акромегалии Сандостатином ЛАР в дозах 10–40 мг. *Фарматека.* 2011;(11):75–79. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8172>.
 - Vinogradova A.V., Perfiliev A.V., Trigolova I.V., Ilovayskaya I.A. Efficacy of Sandostatin Lar at a dose 10–40 mg in the treatment of acromegaly. *Farimateka.* 2011;(11):75–79. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8172>.
 29. Quinkler M., Petroff D., Knappe U.J., Schopohl J., Tönjes A., Schmid S.M. Medical Therapy of Acromegaly in Germany 2019 – Data from the German Acromegaly Registry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(3):216–223. <https://doi.org/10.1055/a-1191-2437>.
 30. Melmed S., Bronstein M.D., Chanson P., Klibanski 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. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>.
 31. Coopmans E.C., Korevaar T.I.M., van Meyel S.W.F., Daly A.F., Chanson P., Brue T. et al. Multivariable Prediction Model for Biochemical Response to First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):dgaa387. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa387>.
 32. Petersenn S., Houchard A., Sert C., Caron P.J. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARIS study. *Pituitary.* 2020;23(2):171–181. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01020-3>.
 33. Colao A., Zgliczyński W., Komorowski J., Kos-Kudła B., Tabarin A., Kerlan V. et al. Efficacy and safety of high-dose long-acting repeatable octreotide as monotherapy or in combination with pegvisomant or cabergoline in patients with acromegaly not adequately controlled by conventional regimens: results of an open-label, multicentre study. *Endocrinol Pol.* 2019;70(4):305–312. <https://doi.org/10.5603/EP.a2019.0023>.
 34. Giustina A., Bonadonna S., Bugari G., Colao A., Cozzi R., Cannavo S. et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):331–338. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0372>.
 35. Broder M.S., Beenhouwer D., Strosberg J.R., Neary M.P., Cherepanov D. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1945–1955. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684964>.
 36. Иловайская И.А. Выявление и преодоление резистентности к аналогам соматостатина в реальной клинической практике. *Проблемы эндокринологии.* 2017;(5):338–345. <https://doi.org/10.14341/probl2017635338-345>.
 - Ilovayskaya I.A. Identification and overcoming of resistance to somatostatin analogues in real clinical practice. *Problemy Endokrinologii.* 2017;(5):338–345. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl2017635338-345>.
 37. Голоунина О.О., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Белая Ж.Е. Резистентность к медикаментозному лечению акромегалии и пути ее преодоления. *Ожирение и метаболизм.* 2021;(2):150–162. <https://doi.org/10.14341/omet12710>.
 - Golounina O.O., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Belaya Z.E. Resistance to drug treatment of acromegaly and ways to overcome it. *Obesity and Metabolism.* 2021;(2):150–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12710>.
 38. Corica G., Ceraudo M., Campana C., Nista F., Cocchiara F., Boschetti M. et al. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. *Thy Clin Risk Manag.* 2020;16:379–391. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S183360>.
 39. Nista F., Corica G., Castelletti L., Khorrani K., Campana C., Cocchiara F. et al. Clinical and Radiological Predictors of Biochemical Response to First-Line Treatment With Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Real-Life Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:677919. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.677919>.
 40. Esposito D., Ragnarsson O., Johannsson G., Olsson D.S. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):523–531. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0019>.
 41. Пронин В.С., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Потешкин Ю.Е., Мартынова Е.Ю., Чуброва Н.А. и др. Селективный скрининг пациентов с ассоциированными соматическими заболеваниями как метод раннего выявления акромегалии. *Проблемы эндокринологии.* 2021;(1):20–30. <https://doi.org/10.14341/probl12699>.
 - Pronin V.S., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Poteshekin Yu.E., Martynova E.Yu., Chubrova N.A. et al. Selective screening of patients with associated somatic diseases as a method of early detection of acromegaly. *Problemy Endokrinologii.* 2021;(1):20–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12699>.
 42. Casanueva F.F., Barkan A.L., Buchfelder M., Klibanski A., Laws E.R., Loeffler J.S. et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* 2017;20(5):489–498. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0838-2>.

Информация об авторе:

Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний, профессор курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; irena.ilov@yandex.ru

Information about the author:

Irena A. Ilovayskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neuroendocrine Diseases, Professor of the Course of Private Endocrinology at the Department of Endocrinology of the Faculty of Advanced Medical Training, Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; irena.ilov@yandex.ru