

Место пасиреотида в прецизионном лечении пациентов с акромегалией

Е.В. Пронин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>, proninev@zdrav.mos.ru

Т.М. Алексеева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>

В.С. Пронин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>

М.Б. Анциферов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

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

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

Резюме

В силу синдромальной природы акромегалии эффективность ее лечения зависит от учета возрастных, клинических и патоморфологических особенностей заболевания, определяющих логику подбора персонализированных лечебных мероприятий. Недостатком используемой эмпирической схемы фармакотерапии методом «проб и ошибок» является формальное назначение препаратов без учета особенностей морфофункционального статуса курируемых гормон роста (ГР) секретирующих опухолей и таргетной направленности лекарственных средств. Отсутствие дифференцированного подхода к лечению акромегалии сопровождается высоким процентом терапевтических неудач, а также заведомо лишает значительную часть пациентов возможности достижения своевременного и безопасного контроля заболевания и улучшения качества жизни. В обзоре представлен сравнительный анализ современных лекарственных средств, используемых при акромегалии, с акцентом на клиническую эффективность аналога соматостатина 2-й генерации пасиреотида. Рассмотрен механизм действия и фармакотерапевтические возможности пасиреотида ЛАР, терапевтической нишей для которого являются пациенты с наличием редкогранулированной соматотрофной опухоли (РСО), характеризующейся агрессивным течением, склонностью к рецидивированию и рефрактерностью к терапии аналогами соматостатина 1-й генерации. Реализация прецизионного подхода с использованием клинических, морфологических, радиологических и функциональных предикторов позволяет не только выявить конкретный морфотип соматотрофной опухоли, но и предсказать результативность планируемого лечения. Представлена таблица разнонаправленных биомаркеров долгосрочной чувствительности опухолевых клеток к аналогам соматостатина 1-й и 2-й генерации. При выявлении РСО, больших размеров резидуальной опухоли и слабой экспрессии 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов пасиреотид ЛАР может применяться в качестве препарата 1-й линии как при моно-, так и комбинированной терапии с пэгвисомантом. Особая осторожность требуется при лечении пациентов с сахарным диабетом или предрасположенностью к его развитию. В работе подробно обсуждены мероприятия, направленные на профилактику, динамический контроль и коррекцию пасиреотид-ассоциированной гипергликемии.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозная терапия, аналоги соматостатина, пасиреотид, прецизионная медицина, предикторы эффективности лечения

Для цитирования: Пронин ЕВ, Алексеева ТМ, Пронин ВС, Анциферов МБ. Место пасиреотида в прецизионном лечении пациентов с акромегалией. *Медицинский совет*. 2024;18(16):193–205. <https://doi.org/10.21518/ms2024-462>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of pasireotide in precision treatment of patients with acromegaly

Evgeny V. Pronin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>, proninev@zdrav.mos.ru

Tatiana M. Alexeeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>

Vyacheslav S. Pronin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>

Mikhail B. Antsiferov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

¹ Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

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

Abstract

Due to the syndromal nature of acromegaly, the effectiveness of its treatment depends on the consideration of age, clinical and pathomorphological features of the disease, which determine the logistics of the selection of personalized therapeutic measures. The disadvantage of the used empirical pharmacotherapy scheme with the help of the 'trial and error' method is the formal prescription of drugs without taking into account the peculiarities of the morphofunctional status of the supervised GH-secreting tumors and the targeting of drugs. The lack of differentiated approach to acromegaly treatment is accompanied by a high percentage of therapeutic failures, and also deliberately deprives a significant proportion of patients of the opportunity to achieve timely and safe control of the disease and improve the quality of life. The review presents a comparative analysis of modern drugs used in acromegaly with a focus on the clinical efficacy of the second-generation somatostatin receptor ligand – pasireotide. The mechanism of action and pharmacotherapeutic possibilities of pasireotide LAR are considered. The

therapeutic niche for this drug is patients with the presence of sparsely granulated somatotrophic tumor (SGST), characterized by aggressive course, tendency to recurrence and refractoriness to therapy with first-generation somatostatin receptor ligands. Implementation of a precision approach using clinical, morphological, radiological and functional predictors allows not only to identify the specific morphotype of somatotrophic tumor, but also to predict the efficacy of the planned treatment. A table of multidirectional biomarkers of long-term sensitivity of tumor cells to first- and second-generation somatostatin receptor ligands is presented. When SGST, large size of the residual tumor and poor expression of the 2nd subtype of somatostatin receptors are detected, pasireotide LAR can be used as a 1st-line treatment, in both mono- and combination therapy with pegvisomant. Special caution is required when treating patients with diabetes mellitus or predisposition to its development. The paper discusses in detail the measures aimed at prevention, dynamic control and correction of pasireotide-associated hyperglycemia.

Keywords: acromegaly, drug therapy, somatostatin receptor ligands, pasireotide, precision medicine, predictors of treatment efficacy

For citation: Pronin EV, Alexeeva TM, Pronin VS, Antsiferov MB. The place of pasireotide in precision treatment of patients with acromegaly. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):193–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-462>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия является тяжелым полиорганным заболеванием, обусловленным длительным патологическим воздействием избыточных концентраций гормона роста (ГР) и его посредника – инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и приводящим к ранней инвалидизации и высокой смертности. В 98% случаев причиной акромегалии является развитие спорадических или генетически детерминированных моноклональных ГР-секретирующих опухолей гипофиза, различающихся между собой по степени клеточной дифференцировки, клиническому течению, геномному, цитологическому и иммунологическому профилю, а также чувствительности к лечению [1–4].

Согласно классификации ВОЗ (2022 г.), среди ГР-секретирующих опухолей выделяют 7 вариантов морфологических типов, включая плотно- и редкогранулированные соматотрофные опухоли, бицеллюлярную сомато-лактотрофную и моноцеллюлярную маммосоматотрофную опухоли с сочетанной секрецией ГР и пролактина, зрелую плюригормональную и незрелую опухоль PIT1-линии и, наконец, ацидофильную опухоль из стволовых клеток [5].

Принципиальные различия наблюдаются между наиболее распространенными плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями (ПСО и РСО), встречающимися в 80% случаев и состоящими из эозинофильных или хромофобных клеток. Если для ПСО характерна поздняя манифестация, небольшие размеры и относительно доброкачественное течение, то РСО характеризуются ранним дебютом, ускоренным инвазивным ростом опухолевой массы с интракраниальной компрессией и склонностью к рецидивированию. Помимо клинических, существуют фенотипические и ультраструктурные особенности, которые будут представлены ниже.

Современный диагностический алгоритм основан на клинической картине заболевания, радиологических данных и выявлении повышенных концентраций ГР и ИФР-1, которые характеризуют биохимическую активность, а также тканевую чувствительность к патологическому повышению ГР. Уровень ИФР-1 является приоритетным диагностическим признаком, отличающимся стабильностью, длительным периодом полужизни (>15 ч против 14 мин у ГР) и корреляционной зависимостью от суточной

концентрации ГР [6]. С учетом возрастных изменений физиологического уровня ИФР-1, а также существующих методических и межлабораторных различий в определении данного показателя и его референсных значений для унификации клинических протоколов рекомендуется использовать пересчетный коэффициент – ИФР-1 индекс (ИИ): ИФР-1/ВВН, где ВВН – верхняя возрастная норма [7]. Согласно консенсусным рекомендациям от 2024 г., при наличии характерной клинической картины заболевания величина ИФР-1 индекса > 1,3 является достаточным аргументом для подтверждения диагноза. В сомнительных случаях дополнительной диагностической опцией может служить величина ГР-надира на фоне проведения глюкозной нагрузки, отражающая степень автономности опухолевой секреции. Содержание этого показателя > 1 нг/мл (или > 0,4 нг/мл при использовании высокочувствительного метода определения ГР) подтверждает наличие заболевания. Целевым значением достижения контроля акромегалии является уровень ИИ, равный ≤ 1. Допускаемое некоторыми авторами увеличение целевого показателя до 1,2–1,3 не только противоречит консенсусным соглашениям, но и отражает искусственную пролонгацию активной стадии акромегалии, которая обратно коррелирует со сроком дожития [2, 8, 9].

Медицинское пособие при акромегалии, как правило, носит мультифакторный характер и включает хирургическое лечение, лекарственную и лучевую терапию. Согласно международным рекомендациям, оперативное удаление аденомы гипофиза транссфеноидальным доступом является первой линией лечения акромегалии, поскольку при успешном исходе позволяет в короткие сроки добиться результата. Более того, это единственная возможность получить опухолевый материал для иммуногистохимического исследования с целью подбора вторичной лекарственной терапии [10]. В зависимости от исходных размеров соматотрофной аденомы и особенностей ее экстраселлярного роста послеоперационная биохимическая ремиссия наблюдается при микро-, макро- и инвазивных аденомах примерно в 75–90, 40–50 и 24% случаев соответственно. Практика показывает, что в связи с отсутствием возможности радикального удаления опухоли примерно 50% прооперированных больных нуждаются во вторичной медикаментозной терапии [11].

Современная медикаментозная терапия акромегалии включает широкую линейку инновационных препаратов опухоль-ориентированной, антигормональной и противоопухолевой направленности. К первой группе относятся неселективные и селективные агонисты дофамина, а также синтетические аналоги соматостатина 1-й и 2-й генерации (АС1 и АС2), оказывающие супрессивное действие на секреторную и пролиферативную активность опухолевых клеток. Выраженным антигормональным эффектом обладает пэргисомант (ПЭГ), способный путем подавления активности рецепторов к ГР конкурентно блокировать его периферическое действие, обеспечивая нормализацию уровня ИФР-1 и стойкое улучшение соматического статуса. Из химиотерапевтических препаратов для лечения быстропролиферирующей соматотрофной опухоли или гипофизарной карциномы при акромегалии чаще всего используется темозоломид (ТЕМ).

ОПУХОЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Агонисты дофамина

С середины 1970-х гг. и до 1980-х гг. агонисты дофамина были единственными доступными фармакологическими препаратами для лечения акромегалии. Первоначально использовались лекарственные молекулы неселективного действия (бромокриптин), имеющие низкую эффективность и много нежелательных явлений (НЯ). Позднее в клиническую практику был внедрен селективный агонист дофаминовых рецепторов каберголин, способный направленно воздействовать на D₂-рецепторы, экспрессируемые в соматотрофных опухолях. При использовании в качестве монотерапии каберголин эффективен в 20–30%, при комбинированном лечении – в 30–35% случаев. К частым НЯ относятся: диспепсия, ортостатическая гипотония, слабость, депрессия. В настоящее время фармакологическими нишами использования каберголина являются: а) небольшая активность заболевания (исходный ИИ < 1,5) и б) наличие частичной резистентности к АС1 как препарата 2-й линии [12].

Аналоги соматостатина 1-й и 2-й генерации

Физиологическая секреция ГР стимулируется под действием соматолиберина и грелина, а ингибируется под влиянием гипоталамического пептида – соматостатина. Открытый в 1973 г. циклический полипептид соматостатин играет важную роль в регуляции эндокринной системы и функционирования желудочно-кишечного тракта. Эндогенный соматостатин присутствует в организме в двух биологически активных формах, происходящих из одного предшественника. Первая форма, состоящая из 14 аминокислот (АК), вырабатывается в гипоталамусе, тогда как вторая, включающая 28 АК, секретируется δ-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и энтероцитами желудочно-кишечного тракта. В ЦНС соматостатин действует как нейромедиатор, оказывающий ингибирующее действие на секрецию ГР, пролактина, ТТГ и АКТГ. Кроме того, соматостатин принимает участие в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, снижая

портальное давление, подавляя моторику желудка, желчевыделение, снижая секрецию соляной кислоты, пепсиногена, внешнесекреторную активность поджелудочной железы, перистальтику кишечника и абсорбцию питательных веществ. Супрессивное действие соматостатина на секрецию гормонов поджелудочной железы и инкретинов проявляется подавлением продукции глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида, холецистокинина, гастрина, мотилина, нейротензина, секретина, гастринингибирующего пептида, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида [13–15].

Многочисленное влияние соматостатина на ткани опосредовано действием специфических рецепторов. В настоящее время выделены 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (СР), принадлежащих к суперсемейству рецепторов, связанных G-белком. При этом 2-й подтип (п/т) СР имеет 2 сплайсинговых варианта (2а и 2б), различающихся по длине окончания СООН [16].

Выраженные антисекреторные и противоопухолевые свойства соматостатина первоначально вселили надежду на его эффективное клиническое использование, однако короткий период полужизни (1–3 мин) вследствие быстрой протеолитической деградаци, множественное и синхронное воздействие на разные органы ограничили возможность практического применения нативного гормона при лечении акромегалии. В связи с этим терапевтический акцент был перенесен на таргетное воздействие на 2-й и 5-й п/т СР, обладающие ГР-супрессивным эффектом.

С целью повышения эффективности в молекулу соматостатина были внесены дополнительные структурные изменения для разработки таргетных препаратов – синтетических аналогов соматостатина, отличающихся большей продолжительностью и селективностью рецепторного воздействия. Новые лекарственные формы АС-SMS 201-995 (октреотид) и BIM-23014 (ланреотид) обеспечивали селективное высокоаффинное связывание с 2-м, умеренное сродство с 3-м и 5-м п/т СР. По сравнению с соматостатином синтетические препараты отличались повышенной метаболической стабильностью, небольшим объемом распределения и низким клиренсом, что способствовало увеличению продолжительности лечебного воздействия [17].

Антисекреторное действие препаратов обеспечивается путем взаимодействия со 2-м и 5-м п/т СР, приводящего к подавлению активности аденилатциклазы, сопряженному с открытием калиевых и блокадой кальциевых каналов. Последующее уменьшение внутриклеточного содержания цАМФ и концентрации Ca²⁺ способствует нарушению транспорта и снижению секреции ГР. Антипролиферативное действие молекул обеспечивается путем активации 1-го, 2-го, 4-го и 5-го п/т СР, способствующих приостановке клеточного цикла, индукции апоптоза, снижению продукции ростовых факторов и блокированию ангиогенеза [18–20].

Первым стабильным АС, синтезированным в 1982 г., был октреотид, который обладал более выраженным ингибирующим влиянием на секрецию ГР. Его сродство со 2-м п/т СР было в 45 раз выше, чем у эндогенного соматостатина. Пролонгированная форма препарата

[Сандостатин ЛАР, Октреотид ЛАР (LAR – long-acting release)] появилась в 1995 г. Для увеличения длительности фармакологического действия октреотид предварительно смешивается с органическим разбавителем, содержащим карбоксиметилцеллюлозу натрия и маннит, с образованием микросфер из биоразлагаемого полимера. После в/м введения происходит поступательный распад полимерного матрикса с высвобождением активной субстанции, максимальная концентрация которой в крови фиксируется на 14-й день после инъекции. Октреотид ЛАР (ОКТ-ЛАР) вводится глубоко в/м в дозе 10, 20 или 30 мг с интервалом в 4 нед., при этом стабильная терапевтическая концентрация октреотида в плазме достигается после 3 инъекций и составляет от 1 до 3 мкг/л [21, 22].

Другой метаболически стабильный АС – циклический октапептид ланреотид – был синтезирован в 2001 г. и характеризовался сходной с октреотидом связывающей способностью преимущественно со 2-м п/т СР. Усовершенствованная лекарственная форма ланреотида Аутогель содержит насыщенный водный раствор, в котором пептиды при определенных условиях объединяются в нити с формированием полых нанотрубок, способных к постепенной саморазборке при смене кислотности и концентрации солевой среды в месте инъекции [23].

НЯ при приеме АС1 встречаются относительно редко и носят преходящий характер. К ним относятся: желудочно-кишечные расстройства, метеоризм, холестаз, нарушение стула; а также локальные проявления – боль и раздражение в месте введения препарата [24, 25].

В настоящее время продленные формы октреотида и ланреотида занимают лидирующие позиции в лечении акромегалии и нейроэндокринных опухолей и, согласно консенсусному соглашению, относятся к препаратам 1-й линии. Препараты АС1 используются в качестве вторичной (после нерадикальной аденомэктомии) или первичной (при противопоказании или отказе от хирургического лечения) фармакотерапии. Среди лечебных опций – снижение секреции ГР, уменьшение опухолевого размера, облегчение клинических симптомов и повышение качества жизни. В последнее время стала использоваться пероральная форма октреотида, которая продемонстрировала свою эффективность и безопасность у пациентов с акромегалией, контролируемой инъекционным препаратом АС1 [26].

Клиническая практика показала, что терапевтическая эффективность АС1 напрямую коррелирует с высокой экспрессией 2-го п/т СР, что характерно для относительно доброкачественных ПСО. В случаях умеренной или низкой экспрессии 2-го п/т СР, наблюдаемой в опухолях промежуточного типа или РСО, препарат обладает частичной или полной рефрактерностью к АС1. Таким образом, создание мультирецепторного препарата пасиреотида с доминирующим воздействием

на 5-й п/т СР явилось эффективным ответом на выявленную резистентность к АС1 отдельных, наиболее агрессивных гистологических подтипов соматотрофных опухолей.

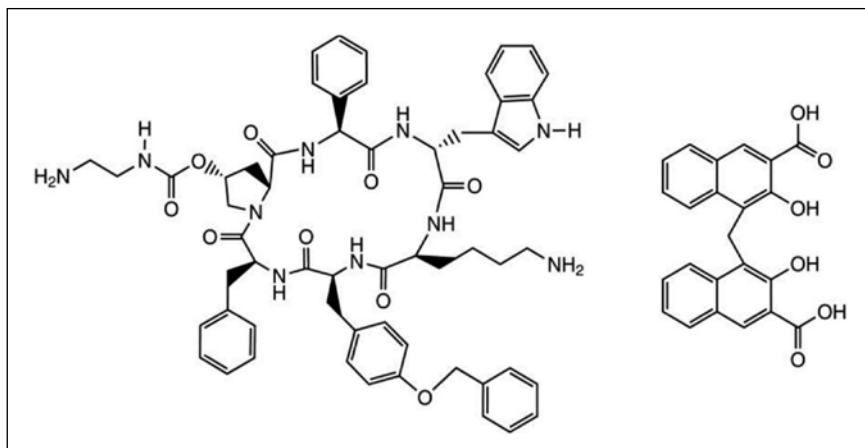
Пасиреотид (SOM230) относится ко 2-й генерации аналогов соматостатина (АС2) и представляет собой циклогексапептид с продолжительным периодом полужизни (7–11 ч) и молекулярной массой 1 047 Да (рис. 1). Пасиреотид (ПАС) связывается с 4 из 5 п/т СР с наивысшим сродством к 5-му п/т. В отличие от АС1, ПАС имеет в 40–158, 30 и 5 раз большую аффинность с 5-м, 1-м и 3-м п/т СР соответственно, проявляя примерно в 7 раз более низкое сродство ко 2-му п/т СР. ПАС вызывает более выраженное ингибирование активности аденилатциклазы и секреции ГР по сравнению с АС1. При использовании клеточных и животных моделей также была подтверждена большая супрессия ГР и ИФР-1 по сравнению с октреотидом. Таким образом, данный препарат отличается большей эффективностью и стабильностью действия в ГР-секретирующих опухолях, клетки которых преимущественно экспрессируют 5-й п/т и имеют большее соотношение между 5-м и 2-м п/т СР [27–29].

Существуют две лекарственные формы ПАС: одна для подкожного введения (Сигнифор), другая пролонгированная – ПАС-ЛАР (Сигнифор ЛАР) для в/м введения. Продленная форма препарата была разработана с использованием биоразлагаемых полимеров, подобных тем, которые включены в молекулу октреотида ЛАР. Повышенная концентрация препарата в плазме достигает первоначального максимума через 24 ч после введения. Затем в течение 7 дней содержание ПАС-ЛАР снижается с последующим увеличением до второго максимума на 21-й день после инъекции. Подобно ОКТ-ЛАР, концентрации ПАС-ЛАР в плазме достигают устойчивого состояния после трех инъекций при введении с 4-недельными интервалами [30].

Стартовая доза ПАС-ЛАР составляет 40 мг/28 дней с повышением дозы до 60 мг при отсутствии контроля заболевания через 3 мес. лечения. В 2014 г. ПАС-ЛАР был одобрен EMEA и FDA для лечения акромегалии. В настоящее время данный препарат используется при лечении акромегалии, АКТГ-зависимого гиперкортицизма, нейроэндокринных опухолей [29, 31].

● Рисунок 1. Структурная формула пасиреотида

● Figure 1. Pasireotide structural formula



Клиническая эффективность пасиреотида при акромегалии

Первые данные о клинической эффективности пасиреотида при акромегалии были получены в ходе проведения разноплановых клинических исследований. Первоначально сравнивалась выраженность биохимического ответа между пасиреотидом (ПАС) и октреотидом (ОКТ). В работе S. Petersenn et al. приведены итоги рандомизированного перекрестного клинического исследования 2-й фазы, в ходе которого оценивалась сравнительная эффективность ПАС и ОКТ короткого действия у 60 больных. В результате 3-месячного лечения ПАС и ОКТ биохимический контроль (ИИ ≤ 1) достигался у 27% против 9% пациентов соответственно [29]. Через 6 мес. лечения ПАС доля больных с контролем акромегалии достигла 50% [32].

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании 3-й фазы (CSOM230C2305) было проведено сопоставление эффективности и безопасности продленных форм АС1 и АС2 (ОКТ-ЛАР и ПАС-ЛАР). 358 пациентов из 27 стран были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа ($n = 176$) получала лечение ПАС-ЛАР в дозе 40 мг/28 дней, 2-я ($n = 182$) – ОКТ-ЛАР в дозе 20 мг/28 дней. По итогам 12-месячного лечения биохимический ответ [с нормализацией уровня ИИ (<1)] наблюдался у 38,6 и 23,6%, опухолевый ответ (с уменьшением объема $> 20\%$) – у 80,8 и 77,4% пациентов, получавших ПАС-ЛАР и ОКТ-ЛАР, соответственно [33].

В другом рандомизированном клиническом исследовании 3-й фазы (CSOM230C2402) PAOLA (PAS-LAR in patients with acromegaly who were biochemical uncontrolled with Octreotide or Lanreotide) оценивалась результативность переключения пациентов, резистентных к АС1 (ИИ $> 1,3$), на ПАС-ЛАР. В ходе двойного слепого исследования общая когорта была разделена на 3 группы. 1-я ($n = 66$) продолжала прием АС1 (ОКТ-ЛАР 30 мг/28 дней или ланреотид Аутожел 120 мг/28 дней), тогда как 2-я ($n = 63$) и 3-я ($n = 63$) группы были переведены на прием ПАС-ЛАР в дозе 40 и 60 мг/28 дней. Через 6 мес. лечения в группе больных, получающих ПАС-ЛАР, биохимическая ремиссия (ИИ ≤ 1) была достигнута у 15 и 20% пациентов, тогда как в контрольной группе ни у кого из больных нормализации уровня ИФР-1 не наблюдалось. Гипергликемия зафиксирована в группах ПАС-ЛАР при дозе 40 мг у 33%, при дозе 60 мг – у 31%, в группе АС1 – у 14% пациентов. Представленные данные свидетельствуют об эффективности использования ПАС-ЛАР у больных, резистентных к АС1 (рис. 2) [34].

Оценка долгосрочной эффективности ПАС-ЛАР была проведена в работе M. Gadelha et al. у 50 пациентов, ранее переведенных с неэффективной монотерапии АС1 (или комбинации АС1 с каберголином) на монотерапию ПАС-ЛАР (40–60 мг/28 дней). Отмечено, что через 3 и 12 мес. лечения, а также по итогам последнего визита [через 109 (46–137) мес.] контроль акромегалии (ИИ ≤ 1) был достигнут у 15 (30%), 14 (28%) и 27 (54%) пациентов соответственно, что свидетельствует о накопительном клиническом эффекте ПАС-ЛАР [35].

Аналогичное ретроспективное обследование 28 пациентов с акромегалией в возрасте $47,8 \pm 12,1$ лет,

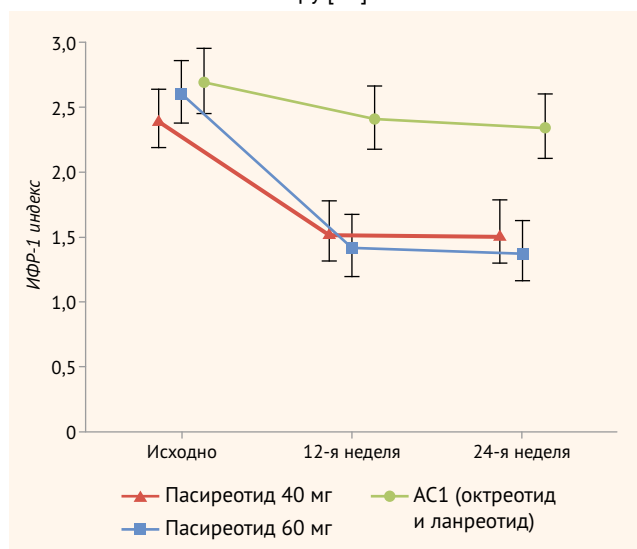
получающих ПАС-ЛАР в течение 36–90 мес., было проведено R. Pirchio et al. Оценивалось влияние долгосрочной терапии ПАС-ЛАР на контроль акромегалии, объем опухоли, глюкоинсулинемический и липидный профили. Как показали результаты, в течение первых 12 мес. у 70,4% пациентов достигнут контроль акромегалии (ИИ ≤ 1), который поддерживался в течение всего периода наблюдения. На дозе 60 мг отмечалось более значительное снижение уровня ИФР-1 по сравнению с 40 и 20 мг/мес. У 41,2% больных было отмечено достоверное уменьшение объема опухоли ($>25\%$ от исходного уровня). Число больных с СД через 6 мес. лечения увеличилось с 28,6 до 50%, однако на фоне назначения агонистов ГПП-1 уровень гликированного гемоглобина оставался в норме. Инсулиноterapia не потребовалась. Отмечалось улучшение липидного профиля со снижением уровня триглицеридов. Таким образом, по мнению авторов, ПАС-ЛАР является эффективным и безопасным препаратом для лечения больных с рефрактерностью к АС1 [36].

Сходные результаты были получены в клиническом исследовании P. Witek et al., в котором оценивалась эффективность использования ПАС-ЛАР в качестве препарата 2-й линии, а также выраженность ятрогенных нарушений углеводного обмена. Из 39 пациентов, резистентных к АС1, у 23 (59%) был достигнут контроль акромегалии с нормализацией уровня ИФР-1. Наличие СД было выявлено у 59% больных, которым была назначена сахароснижающая терапия [37].

В работе C. Urbani et al. изучались эффективность и переносимость ПАС-ЛАР у 55 пациентов с акромегалией, которые ранее в течение 8 лет безуспешно получали АС1 в максимальных дозах. Длительность динамического наблюдения на фоне лечения ПАС-ЛАР составила 24 ± 16 мес. Наличие биохимической ремиссии фиксировалось при величине ИИ $\leq 1,0$. При последнем визите у 67% больных был достигнут биохимический контроль

● **Рисунок 2.** Эффективность пасиреотида у больных, резистентных к октреотиду и ланреотиду [34]

● **Figure 2.** Efficacy of pasireotide in patients resistant to octreotide and lanreotide therapy [34]



акромегалии и у 44% – уменьшение объема опухолевой ткани. Клиническая и биохимическая эффективность ПАС-ЛАР наблюдалась уже через месяц от начала лечения (ИИ $1,4 \pm 0,7$ против исходного уровня $1,9 \pm 0,6$). У 50% пациентов значительно уменьшились или исчезли головные боли. Авторы полагают, что анальгетический эффект ПАС-ЛАР, наблюдаемый уже после 1-й инъекции, реализуется через соматостатиновые рецепторы и не связан с уменьшением опухолевого объема. Предполагается, что укороченный вариант 5-го п/т СР может оказывать регуляторное влияние на механизмы формирования головной боли у пациентов с акромегалией [38].

Долгосрочная эффективность перевода на ПАС-ЛАР 19 пациентов, резистентных к лечению АС1, изучалась в исследовании V. Favero et al. Биохимический контроль регистрировался при величине ИИ $< 1,3$. Лечение прекращалось, если через 3 мес. на дозе 60 мг величина ИИ оставалась $> 1,3$. У чувствительных пациентов продолжалось лечение ПАС-ЛАР. В случае снижения ИИ $> 50\%$ доза препарата снижалась до 20 мг. Длительность наблюдения составила 47 (12–66) мес. Через 1 и 3 мес. от начала лечения у 14 пациентов (71,4%) отмечалось снижение величины ИИ ($< 1,3$) по сравнению с резистентной группой (ИИ 1,4 и 1,7 соответственно). Нормализация ИИ (≤ 1) по итогам последнего визита зафиксирована у 78,6% больных чувствительной группы, в которой также отмечалось уменьшение объема опухолевой ткани ($> 20\%$ от исходного уровня) и снижение интенсивности головных болей. Таким образом, переключение больных акромегалией, резистентных к АС1, на ПАС-ЛАР позволило достичь стойкого биохимического и опухолевого ответа у 52,6% пациентов [39]. С учетом положительных клинических результатов многие авторы предлагают использовать ПАС-ЛАР в качестве альтернативы комбинированному лечению АС1 с каберголином либо с ПЭГ [28, 40–42].

В работе M. Araujo-Castro et al. проводилось сравнение эффективности ПАС-ЛАР в качестве монотерапии, а также в комбинации с ПЭГ (или каберголином) у пациентов с моно- ($n = 41$) и полигормональными (сомато-лактотрофными; $n = 8$) опухолями, резистентными к АС1. Длительность наблюдения составила $38,7 \pm 29,72$ мес. В итоге биохимической ремиссии (ИИ ≤ 1) достигли 75% больных со смешанными опухолями (1 на монотерапии, 4 из 6 в сочетании с каберголином и 1 в комбинации с ПЭГ) и 70,7% пациентов с чистыми соматотропиномами (16 из 23 на монотерапии, 8 из 13 в сочетании с каберголином и 5 в комбинации с ПЭГ). При этом у всех пациентов со смешанными опухолями на фоне терапии ПАС-ЛАР нормализовался уровень пролактина. Таким образом, данный препарат продемонстрировал сходную эффективность при наличии как чистых, так и смешанных соматолактотрофных опухолей [43].

Дополнительными положительными опциями являются противоопухолевый и анальгетический эффекты ПАС-ЛАР. Клинические результаты подтверждают, что ПАС-ЛАР обладает более выраженным антитуморозным действием по сравнению с АС1, что объясняется активизацией процессов апоптоза, кистозной дегенерации и/или некроза

опухолевых клеток. Радиологически это отражается в повышении интенсивности опухолевого сигнала на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ) МРТ на фоне лечения ПАС-ЛАР. Согласно результатам клинического исследования РАРЕ, уменьшение размеров опухоли на фоне терапии ПАС-ЛАР у пациентов с гиперинтенсивностью сигнала на Т2-ВИ и низкой экспрессией 2-го п/т СР возможно даже при отсутствии достижения биохимической ремиссии. В связи с этим фармакотерапия ПАС-ЛАР может быть использована в качестве дооперационного лечения с целью повышения эффективности предстоящего хирургического пособия [44, 45].

Особенным действием ПАС-ЛАР, положительно влияющим на качество жизни пациентов, является снижение интенсивности головных болей. Головная боль является распространенным признаком акромегалии, который наблюдается у 59% пациентов [46, 47]. Предполагается, что данный симптом является предиктором резистентности к АС1, поскольку переключение на АС2 оказывает обезболивающий эффект уже после первой инъекции. Отмечается, что рецепторы 2-го п/т СР располагаются в областях мозга, потенциально важных для купирования кластерной головной боли вследствие их взаимосвязи с опиоидной системой. Другие авторы указывают на возможное влияние цитокинов или вазоактивных веществ на патогенез головной боли. Наконец, анальгетическое влияние ПАС-ЛАР может быть связано с экспрессией опухоли укороченного варианта рецептора соматостатина 5-го п/т. Таким образом, ПАС-ЛАР можно рассматривать как терапию второй линии для пациентов с головной болью, не реагирующих на терапию АС1 [48–50].

В оригинальной работе J. Amarù et al. оценивалась эффективность сочетанного использования АС1 и АС2, учитывая мультилигандное действие последнего. Однако авторы не обнаружили аддитивного/синергического эффекта от комбинированного лечения. Было показано, что совместная инкубация с селективным антагонистом 2-го п/т СР нивелирует ингибирующий эффект обоих соединений. По мнению авторов, оба препарата действуют в соматотрофных опухолевых клетках в основном через 2-й п/т СР и потому их комбинация не имеет преимуществ перед монотерапией [51].

Нежелательные явления при лечении пасиреотидом ЛАР

Ятрогенное нарушение углеводного обмена является наиболее упоминаемой темой, связанной с действием ПАС-ЛАР. Известно, что снижение метаболизма глюкозы является характерной чертой акромегалии, обусловленной, с одной стороны, стимуляцией секреции инсулина с последующим развитием вторичной бета-клеточной недостаточности, с другой – контринсулярным действием ГР, направленным на активизацию липолиза, процессов глюконеогенеза, гликогенолиза, развитие инсулинорезистентности, хронического воспаления и стойкой гипергликемии. Таким образом, инсулинорезистентность, гипергликемия и СД являются обычными коморбидными состояниями при акромегалии, частота которых колеблется от 16 до 56%. Поэтому использование

немедикаментозных и медикаментозных средств коррекции нарушенного углеводного обмена является составной частью лечения акромегалии.

Что же касается пасиреотид-ассоциированной гипергликемии, то она является обратной стороной повышенного и стойкого аффинитета ПАС к 5-му п/т СР. В основе данного состояния лежит снижение секреции инсулина и инкретиновых гормонов: глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [52]. J.M. Silverstein et al. объясняют развитие гипергликемии преимущественным присутствием 2-го п/т СР в α -клетках и 5-го п/т в β -клетках островков Лангерганса. Поэтому в отличие от АС1 супрессивное действие ПАС проявляется доминирующим снижением секреции не глюкагона, а инсулина. Возникающее нарушение физиологического соотношения между глюкагоном и инсулином, а также снижение продукции ГИП и ГПП-1 способствуют сокращению регуляторных возможностей организма, развитию НТГ и сахарного диабета. Согласно мнению P. Wolf et al., старший возраст и исходно плохой гликемический контроль являются сильными предикторами пасиреотид-ассоциированной гипергликемии [30, 53, 54].

С учетом вышесказанного важной опцией при планировании терапии ПАС-ЛАР является оценка риска развития СД. Факторы риска пасиреотид-ассоциированной гипергликемии ранее уже обсуждались в 2 проспективных клинических исследованиях. Они включают: возраст > 40 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие предиабета, признаков дислипидемии, артериальной гипертензии. Таким образом, пациенты молодого возраста с нормальной массой тела и «метаболическим здоровьем» имеют наименьший риск развития СД. Примечательно, что как раз эта когорта пациентов с ранней манифестацией заболевания и является фокусной группой для назначения ПАС-ЛАР.

Клинически важным является предварительное выявление имеющихся нарушений углеводного обмена с целью назначения сахароснижающих препаратов. Следует обратить внимание на отсутствие корреляции между дозой ПАС-ЛАР и риском развития гипергликемии, поскольку даже при малых дозах возможно ухудшение гликемического контроля.

В клиническом исследовании U. Feldt-Rasmussen et al. было показано, что нарушение углеводного обмена наблюдается у 48% больных акромегалией, получающих ПАС-ЛАР. Отмечено, что старший возраст, повышенные уровни гликемии натощак, гликированного гемоглобина, наличие предиабета и СД ассоциируются с высокой потребностью в назначении противодиабетических препаратов при назначении ПАС-ЛАР [55].

Мониторирование состояния углеводного обмена на фоне лечения ПАС-ЛАР включает динамическое определение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина в течение первых 3 мес. фармакотерапии. Особенно важным является определение постпрандиального уровня глюкозы, поскольку ПАС снижает глюкозостимулированную секрецию инсулина и инкретинов, что наиболее показательно проявляется после еды. При отсутствии лабораторных нарушений тощачовые и постпрандиальные

показатели гликемии желателно определять один раз в 2 нед. При высоком риске показано проведение ежедневного самоконтроля в первые 3 мес. лечения. При возможности следует перейти на суточное мониторирование гликемии. При выявлении НТГ с повышением уровня глюкозы натощак $> 5,6$ ммоль/л (или постпрандиальной гликемии $> 7,8$ ммоль/л или HbA1c $> 5,7\%$) инициируются немедикаментозные мероприятия (диета, образ жизни, физические упражнения). При прогрессировании нарушений углеводного обмена (гликемии натощак > 7 ммоль/л, постпрандиальной $> 11,1$ ммоль/л, HbA1c $\geq 6,5\%$) назначаются антидиабетические препараты [54].

Препаратом выбора является метформин, позволяющий контролировать не только гликемию, но и массу тела. При наличии высокого кардиоваскулярного риска рекомендуется назначение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (предпочтительно использовать семаглутид). Пациентам с низким кардиоваскулярным риском рекомендуется назначение ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа. Перспективным считается использование коагониста глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида тирзепатида. В отличие от названных групп препаратов использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, как правило, не рекомендуется, поскольку они не влияют на механизм развития пасиреотид-индуцированного блокирования секреции инкретина. Более того, у больных акромегалией имеется высокий риск развития диабетического кетоацидоза, связанного с приемом данной группы препаратов. Однако в литературе описаны случаи успешного применения ПАС-ЛАР и ИНГЛТ-2 [56]. В ряде случаев рекомендуется добавление к лечению препаратов инсулина в небольших дозах из-за риска развития гипогликемии [54].

По данным M. Gadelha et al., возникающее нарушение углеводного обмена легко компенсируется по мере ликвидации гиперсекреции ГР и ИФР-1, играющей ведущую роль в нарушении метаболизма глюкозы при акромегалии [25, 35]. В ряде случаев при достижении контроля акромегалии практикуется контролируемое снижение дозы ПАС-ЛАР, также положительно влияющее на углеводный обмен [57–59].

Среди других НЯ следует упомянуть синусовую брадикардию, удлинение интервала QT, артериальную гипотонию, кишечный дискомфорт, холелитиаз [27, 29]. Как правило, эти нарушения возникают в течение первых месяцев лечения, хотя описаны и отсроченные варианты. В принципе, можно согласиться, что лечение ПАС-ЛАР сопровождается более выраженными НЯ по сравнению с АС1. Однако следует отметить, что данный препарат способен оказать существенную помощь больным с наиболее агрессивным морфологическим вариантом соматотрофных опухолей, отличающимся продолженным ростом, склонностью к рецидивированию и малигнизации, а также рефрактерностью к традиционной терапии. Поэтому побочные эффекты от применения ПАС-ЛАР корректнее сравнивать не с препаратами группы АС1, а с противоопухолевым препаратом темозоломидом, также рекомендуемым при агрессивных формах акромегалии.

Следует также подчеркнуть, что в отличие от других препаратов, вызывающих ятрогенный СД, в данном случае прописаны четкие схемы предварительного обследования, динамического контроля и лечебной коррекции возникших осложнений. Таким образом, если оценить плюсы и минусы действия ПАС-ЛАР, то, безусловно, доля положительных моментов существенно превышает негативные проявления.

Антигормональная терапия

Другой фармакологической опцией при выявлении резистентности (или непереносимости) АС1 является назначение антагониста рецепторов ГР пэгвисоманта (ПЭГ), блокирующего биологическое действие ГР в периферических тканях, прежде всего в печени. Препарат не влияет на опухолевую активность и блокирует биологическое действие ГР на ткани, стойко нормализуя уровень ИФР-1 в 63–97% случаев. Процесс пегилирования увеличивает длительность полужизни препарата до 70 ч. ПЭГ может использоваться в качестве монотерапии (при небольших размерах аденомы) или в комбинации с АС или каберголином. 14-летняя наблюдательная программа ACROSTUDY, объединившая 2 221 пациента из 15 стран, показала по итогам последнего визита наличие стойкого биохимического контроля у 64% больных акромегалией. Продолженный рост аденомы наблюдался у 7,1% больных [60].

Показанием для назначения ПЭГ является сохранение активности заболевания после нерадикальной аденомэктомии и вторичной медикаментозной терапии АС1. Принимая во внимание различия в механизмах действия, рекомендуется комбинированное лечение АС и ПЭГ, к преимуществам которого относятся более высокие показатели эффективности при меньших дозах ПЭГ, а также стабилизация размеров остаточной ткани [61, 62]. В проведенном исследовании PARE было показано, что комбинация ПАС-ЛАР с ПЭГ обеспечивает биохимический контроль в 70% случаев при небольших дозах последнего [42].

Противоопухолевая терапия

Темозоломид (ТЕМ) является препаратом выбора для лечения агрессивных или злокачественных опухолей гипофиза. Механизм цитотоксического действия ТЕМ связан с метилированием гуанина, что приводит к нарушению его соединения с тиминном во время следующего цикла репликации ДНК. К сожалению, клинический эффект ТЕМ наблюдается только в 47% случаев и обратно пропорционален степени экспрессии О6-метилгуанин ДНК-метилтрансферазы (MGMT), являющейся ферментом репарации ДНК. Поскольку при агрессивных соматотрофных опухолях экспрессия MGMT, как правило, сильно повышена, то для снижения ее активности и улучшения клинического эффекта рекомендуется использование комбинации ТЕМ с капецитабином (САРТЕМ). Капецитабин является антиметаболитом, способствующим включению 5-фтордезоксидиридинтрифосфата в ДНК, что приводит к ослаблению репарационной активности MGMT и усилению алкилирующего эффекта ТЕМ. Клиническая практика показывает, что дополнительное использование капецитабина позволяет существенно повысить результативность

противоопухолевого лечения ТЕМ. Показаниями к применению ТЕМ являются: невозможность или неэффективность хирургического лечения, неконтролируемый продолженный рост опухоли, высокая пролиферативная активность опухолевых клеток, признаки интракраниальной компрессии, резистентность к лучевой терапии. Возможные НЯ являются традиционными для химиотерапевтических препаратов [63, 64].

Таким образом, современная линейка лекарственных препаратов разнонаправленного действия предоставляет возможность достижения контроля акромегалии с учетом актуального морфологического варианта соматотрофной опухоли. Внедрение в отечественную клиническую практику ПАС-ЛАР позволит обеспечить избирательное лечение для наиболее проблемной группы пациентов с РСО, отличающимися прогрессивным ростом и рефрактерностью к АС1. Ниже представлены рекомендации по использованию прецизионного подхода при принятии решения о назначении ПАС-ЛАР.

Предикторы чувствительности к лечению пасиреотидом

В последние годы значительно увеличилось число работ, посвященных необходимости перехода от эмпирической схемы лекарственной терапии пациентов с синдромом акромегалии к персонализированной практике с учетом особенностей морфотипа и клинического поведения ГР-секретирующих опухолей. Согласно данным национальных регистров, результатам метаанализа и итогам эпидемиологических исследований, отмечено, что 24–65% пациентов с акромегалией не достигают целевой биохимической ремиссии заболевания, сохраняя высокие риски развития фатальных осложнений [65]. В небольшой степени низкая терапевтическая эффективность связана с неселективным подбором пациентов без учета особенностей рецепторного фенотипа.

Наиболее актуальной проблемой является дифференциальная диагностика между наиболее часто встречаемыми ПСО и РСО, принципиально различающимися между собой по клеточному составу, клиническому сценарию и чувствительности к таргетной терапии [66]. Недостатком эмпирической фармакотерапии является формальное назначение препаратов без учета особенностей морфофункционального статуса курируемых ГР-секретирующих опухолей, что особенно негативно отражается на качестве лечения больных с наиболее агрессивным редкогранулированным вариантом соматотрофных опухолей. На современном этапе повышение качества медицинской помощи неотъемлемо связано с развитием прецизионного подхода с выделением разноплановых предикторов, позволяющих оценить морфофункциональный статус опухоли и предсказать отдаленную эффективность назначенной фармакотерапии. Ниже представлены наиболее обсуждаемые предикторы морфологического строения и лечебного прогноза.

Ультроструктурные особенности соматотрофных опухолей

В работе J. Brzana et al. подчеркивается важность предварительного определения морфофункционального статуса соматотрофной опухоли для адекватного

решения вопроса о вторичной медикаментозной терапии. Показано, что наличие плотногранулированного микроскопического и иммуногистохимического паттерна, характеризующегося перинуклеарной локацией низкомолекулярного цитокератина, повышенной экспрессией АТ к ГР, 2-го п/т СР, а также равномерной ацидофильной цитоплазмой, свидетельствует о хорошей чувствительности опухоли к АС1. Напротив, наличие РСО, состоящей из хромофобных клеток, низкой экспрессии АТ к ГР, 2-го п/т СР, парануклеарной локации цитокератина с содержанием фиброзных телец в более чем 70% опухолевых клеток указывает на низкую эффективность использования АС1 и целесообразность первичного назначения АС2. По данным D. Iacovazzo et al., пациенты с РСО лучше реагировали на лечение ПАС-ЛАР по сравнению с больными, имеющими ПСО: контроль акромегалии наблюдался у 80% против 16,7% пациентов соответственно [67–69].

Доказано, что терапевтическая результативность АС1 и АС2 зависит как от выраженности рецепторной экспрессии 2-го или 5-го п/т в опухолевых клетках, так и от их соотношения. Высокая абсолютная и относительная экспрессия 2-го п/т СР является биомаркером ПСО и хорошей чувствительности к АС1. Напротив, низкие показатели экспрессии 2-го п/т и соотношения 2/5 п/т ($<1,3$) указывают на наличие РСО, резистентности к АС1 и предпочтительность использования ПАС-ЛАР в качестве препарата 1-й линии [68, 70–72]. При этом подчеркивается, что для окончательного решения вопроса о назначении АС2 желательна сочетанная оценка абсолютной и относительной экспрессии 2-го и 5-го п/т СР, которые, по мнению ряда авторов, принимают основное участие в реализации супрессивного эффекта ПАС-ЛАР. Выраженная мембранная экспрессия 5-го п/т СР является позитивным предиктором чувствительности к ПАС-ЛАР. Напротив, отсутствие или низкая экспрессия 5-го п/т СР коррелируют с плохой чувствительностью к ПАС-ЛАР [65, 73]. К дополнительным ультраструктурным предикторам хорошей чувствительности к АС2 относятся: низкая экспрессия АИР и Е-кадгерина, а также повышенный индекс пролиферации Ki-67 [74].

Относительная интенсивность опухолевого сигнала на Т2-взвешенных изображениях МРТ

У неоперированных больных решение о характере первичной медикаментозной терапии может быть принято на основании оценки интенсивности опухолевого сигнала на Т2-ВИ при проведении МРТ. Присутствие гипоинтенсивного опухолевого сигнала на Т2-ВИ характерно для ПСО с высоким содержанием цитозольного белка, тогда как присутствие гиперинтенсивного сигнала свидетельствует о нарушении гомогенности опухолевой ткани с повышенной кистозной дегенерацией и некротическими очагами, что указывает на присутствие РСО. Если говорить о клинических выводах, то наличие гипоинтенсивной ПСО сопряжено с хорошей чувствительностью к АС1, тогда как присутствие гиперинтенсивной РСО свидетельствует о рефрактерности к АС1 и хорошей чувствительности к ПАС-ЛАР. В исследовании РАРЕ было подтверждено, что пациенты с Т2-гиперинтенсивностью демонстрировали

более выраженный биохимический и опухолевый ответ на ПАС-ЛАР по сравнению с общей когортой (43,6% против 24,6%) [48]. В клиническом случае, представленном Z. Dabbous et al., описывается дальнейшее повышение интенсивности опухолевого сигнала на фоне приема ПАС-ЛАР у пациента с РСО, подтверждая развитие ятрогенных кистозных изменений опухолевой ткани [46].

Острый тест с октреотидом и пасиреотидом

Для оценки долгосрочной эффективности АС1 используются различные варианты острого теста с октреотидом (ОТО), при этом величина ГР-надира считается надежным предиктором результативности планируемого лечения. По данным M. Wang et al., при оценке прогностической силы ОТО в определении долгосрочной эффективности АС1 площадь под кривой [AUC (area under the curve)] составила 0,935 при чувствительности 85,7% и специфичности 93,8% [75]. В работе M. Marques-Pamies et al. отмечается присутствие сильной корреляции (0,76; $p < 0,0001$) между значением ГР-надира через 2 ч после п/к введения 100 мкг ОКТ и величиной снижения уровня ИФР-1 через 12 мес. лечения АС1. AUC составила 0,832, отрезные точки ГР-надира через 2 ч после инъекции – 1,4 против 4,3 нг/мл у чувствительных и резистентных пациентов соответственно. Таким образом, высокая величина ГР-надира при проведении ОТО ($>4,3$ нг/мл) является предиктором РСО и терапевтической эффективности ПАС-ЛАР [76].

Согласно мнению M. Puig-Domingo et al., надежным предиктором долгосрочной эффективности ПАС-ЛАР являются результаты проведения острого теста с пасиреотидом, позволяющие оценить рецепторный статус опухолевых клеток и интактность пострецепторных механизмов [77].

В таблице суммированы известные разноплановые биомаркеры, предсказывающие эффективность долгосрочного использования АС 1-й и 2-й генерации при синдроме акромегалии [27, 72, 78, 79].

● **Таблица.** Предикторы чувствительности моногормональных соматотрофных опухолей к аналогам соматостатина

● **Table.** Predictors of monohormonal somatotrophic tumor sensitivity to somatostatin receptor ligands

Предикторы	АС1 (октреотид, ланреотид)	АС2 (пасиреотид)
Грануляционный паттерн	ПСО	РСО
Экспрессия 2-го п/т СР	высокая	низкая
Экспрессия 5-го п/т СР	низкая	высокая
Соотношение 2/5 п/т СР	$>1,3$	$<1,3$
Присутствие фиброзных телец	$<70\%$ клеток	$>70\%$ клеток
Экспрессия Ki-67	низкая	высокая
АИР-экспрессия	высокая	низкая
Экспрессия Е-кадгерина	высокая	низкая
Интенсивность опухолевого сигнала на Т2-ВИ	низкая	высокая
ГР-надир на фоне ОТО	$<1,4$	$>4,3$

Согласно современному консенсусному соглашению, использование ПАС-ЛАР рекомендуется в качестве препарата 2-й линии при наличии резистентности к АС1. Однако ряд авторов предлагают использование данного препарата в качестве препарата 1-й линии при выявлении предикторов чувствительности к АС2 и, соответственно, резистентности к АС1: присутствие PCO, отсутствие или низкая экспрессия 2-го п/т и высокая экспрессия 5-го п/т СР, молодой возраст, большой объем резидуальной опухоли, низкая экспрессия Е-кадгерина и высокая экспрессия Ki-67, наличие гиперинтенсивного опухолевого сигнала на Т2-ВИ, низкая реакция на пробу с ОКТ. Данная рекомендация соответствует принципам прецизионной медицины, поскольку учитывает особенности рецепторного фенотипа опухолевых клеток и обеспечивает равные стартовые условия для пациентов с наиболее агрессивной формой заболевания.

Дополнительными показаниями для переключения на ПАС-ЛАР являются частичная рефрактерность к 6-месячному лечению АС1 в максимальных дозах (при отсутствии данных иммуногистохимического анализа), молодой возраст пациентов, прогрессирующая неконтролируемая опухолевая экспансия с инвазией в кавернозный синус, а также сохранение краниалгии на фоне лечения АС1. Также переключение на монотерапию ПАС-ЛАР рекомендуется пациентам, получающим комбинацию АС1 + низкие дозы ПЭГ (<80 мг/нед). В случае отсутствия контроля при монотерапии ПАС-ЛАР следует рассмотреть вопрос о комбинации с ПЭГ, который, помимо нормализации уровня ИФР-1, может дополнительно снизить гипергликемический эффект ПАС-ЛАР [48, 80].

Описаны хорошие результаты лечения ПАС-ЛАР больных с наследственной патологией и большим объемом опухоли (Х-связанный акрогигантизм, AIP-мутация) [81]. Отдельной категорией являются пациенты с сохраняющейся выраженной головной болью, несмотря на лечение АС1 [27].

Компенсированное нарушение углеводного обмена, наблюдаемое на фоне лечения ПАС-ЛАР, указывает на относительную безопасность длительного использования

данного лекарственного средства. Критерием не включения является наличие у пациентов неконтролируемой гипергликемии с уровнем гликированного гемоглобина > 8% [46, 65, 82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно литературным данным, мультирецепторный аналог соматостатина 2-й генерации пасиротид является эффективным фармакотерапевтическим средством, существенно расширяющим возможности эффективной терапии пациентов с акромегалией. Препарат ПАС-ЛАР обладает выраженным и стойким антисекреторным и противоопухолевым действием с накопительным терапевтическим эффектом. Оптимальной терапевтической нишей для ПАС-ЛАР являются пациенты с редкогогранулированными соматотрофными опухолями (PCO), характеризующимися агрессивным течением, склонностью к рецидивированию и рефрактерностью к традиционной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации. При выявлении PCO, слабой экспрессии 2-го п/т, низкого соотношения 2/5 п/т СР, больших размеров резидуальной опухоли ПАС-ЛАР может применяться в качестве препарата 1-й линии как при моно-, так и комбинированной терапии с ПЭГ. Особая осторожность требуется при лечении пациентов с СД или предрасположенностью к его развитию.

Использование прецизионного подхода позволяет повысить эффективность современной фармакотерапии акромегалии, обеспечивая селективное воздействие на конкретный морфотип ГР-секретирующей опухоли. Учет дополнительных клинических, функциональных и гистологических предикторов, а также диагностически значимых отрезных точек позволяет прогнозировать морфофункциональный статус соматотрофной опухоли и долгосрочную эффективность лекарственного препарата.



Поступила / Received 15.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2024

Принята в печать / Accepted 05.10.2024

Список литературы / References

1. Sampedro-Nuñez M, Herrera-Martínez AD, Ibáñez-Costa A, Rivero-Cortés E, Venegas E, Robledo M et al. Integrative clinical, hormonal, and molecular data associate with invasiveness in acromegaly: REMAH study. *Eur J Endocrinol*. 2024;190(6):421–433. <https://doi.org/10.1093/ajeendo/lvae045>.
2. Vilar L, Naves LA, Martins MRA, Ribeiro-Oliveira A Jr. "Micromegaly": Acromegaly with apparently normal GH, an entity on its own? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(3):101878. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101878>.
3. Gliga MC, Tătaranu LG, Popescu M, Chinezu L, Pașcanu MI. Immunohistochemical evaluation of biomarkers with predictive role in acromegaly: a literature review. *Rom J Morphol Embryol*. 2023;64(1):25–33. <https://doi.org/10.47162/RJME.64.1.03>.
4. Venegas-Moreno E, Flores-Martínez A, Dios E, Vázquez-Borrego MC, Ibáñez-Costa A, Madrazo-Atutxa A et al. E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2019;23(5):3088–3096. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13851>.
5. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6–26. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>.
6. Fliseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov EV, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):804–826. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00244-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00244-3).
7. Shen M, Zhang Q, Liu W, Wang M, Zhu J, Ma Z et al. Predictive value of T2 relative signal intensity for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Neuroradiology*. 2016;58(11):1057–1065. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1728-4>.
8. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fliseriu M, Mortini P, Strasburger C, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*. 2024;27(1):7–22. <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1>.
9. Clemmons DR, Bidlingmaier M. Interpreting growth hormone and IGF-I results using modern assays and reference ranges for the monitoring of treatment effectiveness in acromegaly. *Front Endocrinol*. 2023;14:1266339. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1266339>.
10. Ershadinia N, Tritos NA. 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>.
11. Coopmans EC, van der Lely AJ, Neggers SJMM. Approach to the Patient With Treatment-resistant Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):1759–1766. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac037>.
12. Shimon I. Real-world value of cabergoline in the treatment of acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(4):101887. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101887>.
13. Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973;179(4068):77–79. <https://doi.org/10.1126/science.179.4068.77>.

14. Öberg K, Lamberts SW. 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>.
15. 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>.
16. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(3):228–252. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.005>.
17. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1–2):192–198. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.11.024>.
18. Chinezu L, Vasiljevic A, Jouanneau E, François P, Borda A, Trouillas J, Raverot G. Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies. *Hum Pathol*. 2014;45(1):71–77. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.08.007>.
19. Greenman Y, Melmed S. Expression of three somatostatin receptor subtypes in pituitary adenomas: evidence for preferential SSTR5 expression in the mammosomatotroph lineage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(3):724–729. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.3.7521350>.
20. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32(2):247–271. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0002>.
21. Lamberts SW. The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. *Endocr Rev*. 1988;9(4):417–436. <https://doi.org/10.1210/edrv-9-4-417>.
22. Anthony L, Freda PU. From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2989–2999. <https://doi.org/10.1185/03007990903328959>.
23. Cuevas-Ramos D, Fliseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(3):R223–R240. <https://doi.org/10.1530/JME-14-0011>.
24. Grasso LF, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(8):1213–1226. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1059817>.
25. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100–108. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0791-0>.
26. Labadzhyan A, Nachtigall LB, Fliseriu M, Gordon MB, Molitch M, Kennedy L et al. Oral octreotide capsules for the treatment of acromegaly: comparison of 2 phase 3 trial results. *Pituitary*. 2021;24(6):943–953. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01163-2>.
27. Bolanowski M, Kałużny M, Witek P, Jawiarczyk-Przybyłowska A. Pasireotide-a novel somatostatin receptor ligand after 20 years of use. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):601–620. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09710-3>.
28. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1–2):69–74. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.09.006>.
29. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2781–2789. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2272>.
30. Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(5):536–543. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0734-1>.
31. Periferakis A, Tsigas G, Periferakis AT, Tone CM, Hemes DA, Periferakis K et al. Agonists, Antagonists and Receptors of Somatostatin: Pathophysiological and Therapeutic Implications in Neoplasias. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(9):9721–9759. <https://doi.org/10.3390/cimb46090578>.
32. Petersenn S, Farrall AJ, De Block C, Melmed S, Schopohl J, Caron P et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study. *Pituitary*. 2014;17(2):132–140. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0478-0>.
33. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, 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>.
34. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fliseriu 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X).
35. Gadelha M, Marques NV, Fialho C, Scaf C, Lamback E, Antunes X et al. Long-term Efficacy and Safety of Pasireotide in Patients With Acromegaly: 14 Years of Single-Center Real-World Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):e1571–e1579. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad378>.
36. Pirchio R, Auriemma RS, Vergura A, Pivonello R, Colao A. Long-term pasireotide therapy in acromegaly: extensive real-life experience of a referral center. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(8):1887–1901. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02299-7>.
37. Witek P, Bolanowski M, Szamotulska K, Wojciechowska-Luźniak A, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Kałużny M. The Effect of 6 Months' Treatment With Pasireotide LAR on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Acromegaly in Real-World Clinical Settings. *Front Endocrinol*. 2021;12:633944. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.633944>.
38. Urbani C, Dassie F, Zampetti B, Mioni R, Maffei P, Cozzi R, Bogazzi F. Real-life data of Pasireotide LAR in acromegaly: a long-term follow-up. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(7):1733–1741. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02275-1>.
39. Favero V, Zampetti B, Carioni EI, Dalino Ciaramella P, Grossrubatscher E, Dallabonzana D et al. Efficacy of pasireotide LAR for acromegaly: a prolonged real-world monocentric study. *Front Endocrinol*. 2024;15:1344728. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1344728>.
40. Lasolle H, Ferriere A, Vasiljevic A, Eimer S, Nunes ML, Tabarin A. Pasireotide-LAR in acromegaly patients treated with a combination therapy: a real-life study. *Endocr Connect*. 2019;8(10):1383–1394. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0332>.
41. Shimon I, Adnan Z, Gorshtein A, Baraf L, Saba Khazen N, Gershinsky M et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study. *Endocrine*. 2018;62(2):448–455. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1690-5>.
42. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, Neggers SJCM. 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):586–595. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02017>.
43. Araujo-Castro M, Biagetti B, Menéndez Torre E, Novoa-Testa I, Cordido F, Pascual-Corrales E et al. Pegvisomant and pasireotide in PRL and GH co-secreting vs GH-secreting Pit-NETS. *Endocr Relat Cancer*. 2024;31(7):e240043. <https://doi.org/10.1530/ERC-24-0043>.
44. Coopmans EC, van der Lely AJ, Schneiders JJ, Neggers SJCM. Potential antitumour activity of pasireotide on pituitary tumours in acromegaly. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):425–426. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30113-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30113-5).
45. Coopmans EC, Schneiders JJ, El-Sayed N, Erler NS, Hofland LJ, van der Lely AJ et al. T2-signal intensity, SSTR expression, and somatostatin analogs efficacy predict response to pasireotide in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):595–605. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-084>.
46. Dabbous Z, Rohani Z, Abdalrub AK, Alkailani Y, Pivonello R, Elhadd T. Rapid Resolution of Recalcitrant Headache With Pasireotide in an Adult Patient With Acromegaly. *JCEM Case Rep*. 2024;2(8):luae142. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae142>.
47. Slagboom TNA, van Bunderen CC, De Vries R, Bisschop PH, Drent ML. Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a systematic review in accordance with PRISMA guidelines. *Pituitary*. 2023;26(4):319–332. <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01322-7>.
48. Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JAMJL, Neggers SJCM. How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):1978–1988. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01979>.
49. Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I, Tomasik A, Zgliczyński W. Real-world experience with pasireotide-LAR in resistant acromegaly: a single center 1-year observation. *Pituitary*. 2022;25(1):180–190. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01185-w>.
50. Marina D, Burman P, Klose M, Casar-Borota O, Luque RM, Castaño JP, Feldt-Rasmussen U. Truncated somatostatin receptor 5 may modulate therapy response to somatostatin analogues – Observations in two patients with acromegaly and severe headache. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(5):262–267. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.07.003>.
51. Amarù J, Barbieri F, Arvigo M, Solari A, Bajetto A, Nista F, et al. Octreotide and Pasireotide Combination Treatment in Somatotroph Tumor Cells: Predominant Role of SST₂ in Mediating Ligand Effects. *Cancers*. 2021;13(8):1816. <https://doi.org/10.3390/cancers13081816>.
52. De Fano M, Falorni A, Malara M, Porcellati F, Fanelli CG. Management of Diabetes Mellitus in Acromegaly and Cushing's Disease with Focus on Pasireotide Therapy: A Narrative Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:2761–2774. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S466328>.
53. Wolf P, Dormoy A, Maione L, Salenave S, Young J, Kamenický P, Chanson P. Impairment in insulin secretion without changes in insulin resistance explains hyperglycemia in patients with acromegaly treated with pasireotide LAR. *Endocr Connect*. 2022;11(12):e220296. <https://doi.org/10.1530/EC-22-0296>.
54. Störmann S, Meyhöfer SM, Groener JB, Faust J, Schilbach K, Seufert J, Vergès B. Management of pasireotide-induced hyperglycemia in patients with acromegaly: An experts' consensus statement. *Front Endocrinol*. 2024;15:1348990. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1348990>.

55. Feldt-Rasmussen U, Bolanowski M, Zhang SL, Yu Y, Witek P, Kalra P et al. Predictive factors and the management of hyperglycemia in patients with acromegaly and Cushing's disease receiving pasireotide treatment: *post hoc* analyses from the SOM230B2219 study. *Front Endocrinol.* 2024;15:1250822. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1250822>.
56. Zaina A, Grober Y, Abid A, Arad E, Golden E, Badarny S. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors treatment in acromegalic patients with diabetes-a case series and literature review. *Endocrine.* 2021;73(1):65–70. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02718-w>.
57. Giampietro A, Menotti S, Chiloiro S, Pontecorvi A, De Marinis L, Bianchi A. De-escalation treatment with pasireotide for acromegaly: a long-term experience. *Endocrine.* 2023;80(3):505–510. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03325-7>.
58. Chiloiro S, Appetecchia M, Bianchi A, Costa D, De Acetis C, Gargiulo P et al. Long-term pasireotide-LAR treatment in the personalized therapy of patients with complex acromegaly: a collection of clinical experiences. *Drugs Context.* 2024;13:2024-1-2. <https://doi.org/10.7573/dic.2024-1-2>.
59. Marques NV, Wildemberg LEA, Gadelha MR. Long-term, real-world experience of pasireotide dose reduction in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2023;12(10):e230155. <https://doi.org/10.1530/EC-23-0155>.
60. Flseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaker J et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):525–538. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239>.
61. Chiloiro S, Bima C, Tartaglione T, Giampietro A, Gessi M, Lauretti L et al. Pasireotide and Pegvisomant Combination Treatment in Acromegaly Resistant to Second-Line Therapies: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5478–5482. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00825>.
62. Lim DST, Flseriu M. Personalized Medical Treatment of Patients With Acromegaly: A Review. *Endocr Pract.* 2022;28(3):321–332. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.12.017>.
63. Lu Y, Zhao Z, Wang J, Lv W, Lu L, Fu W, Li W. Safety and efficacy of combining capecitabine and temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: A meta-analysis. *Medicine.* 2018;97(41):e12784. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012784>.
64. Ishida A, Shichi H, Fukuoka H, Shiramizu H, Inoshita N, Yamada S. Temozolomide and Capecitabine Treatment for an Aggressive Somatotroph Pituitary Tumor: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol.* 2022;12:916982. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.916982>.
65. Chiloiro S, Bianchi A, Giampietro A, Pontecorvi A, Raverot G, Marinis L. Second line treatment of acromegaly: Pasireotide or Pegvisomant? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(6):101684. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101684>.
66. Kasuki L, Gadelha MR. Innovative therapeutics in acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(6):101679. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101679>.
67. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Flseriu M. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary.* 2013;16(4):490–498. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0445-1>.
68. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, Chiloiro S, Piacentini S, Bianchi A et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):241–250. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0832>.
69. Gliga MC, Chinezu L, Pascanu IM. Predicting Response to Medical Treatment in Acromegaly via Granulation Pattern, Expression of Somatostatin Receptors Type 2 and 5 and E-Cadherin. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):8663. <https://doi.org/10.3390/ijms25168663>.
70. Saveanu A, Gunz G, Dufour H, Enjalbert A, Culler MD, Jaquet P. Distribution and functionality of the somatostatin receptor subtypes in acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(8 Suppl.):4–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15233203>.
71. Wildemberg LE, Neto LV, Costa DF, Nasciuti LE, Takiya CM, Alves LM et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotrophinomas to treatment with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(1):38–43. <https://doi.org/10.3275/8305>.
72. Kiseljak-Vassiliades K, Xu M, Mills TS, Smith EE, Silveira LJ, Lillehei KO et al. Differential somatostatin receptor (SSTR) 1-5 expression and downstream effectors in histologic subtypes of growth hormone pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;417:73–83. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.016>.
73. Muhammad A, Coopmans EC, Gatto F, Franck SE, Janssen JAMJL, van der Lely AJ et al. Pasireotide Responsiveness in Acromegaly Is Mainly Driven by Somatostatin Receptor Subtype 2 Expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):915–924. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01524>.
74. Daly AF, Rostomyan L, Betea D, Bonneville JF, Villa C, Pellegata NS et al. AIP-mutated acromegaly resistant to first-generation somatostatin analogs: long-term control with pasireotide LAR in two patients. *Endocr Connect.* 2019;8(4):367–377. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0004>.
75. Wang M, Shen M, He W, Yang Y, Liu W, Lu Y et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly. *Endocr J.* 2016;63(9):819–834. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0175>.
76. Marques-Pamies M, Gil J, Valassi E, Hernández M, Biagetti B, Giménez-Palop O et al. Revisiting the usefulness of the short acute octreotide test to predict treatment outcomes in acromegaly. *Front Endocrinol.* 2023;14:1269787. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1269787>.
77. Puig-Domingo M, Bernabéu I, Picó A, Biagetti B, Gil J, Alvarez-Escolá C et al. Pasireotide in the Personalized Treatment of Acromegaly. *Front Endocrinol.* 2021;12:648411. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.648411>.
78. Marques-Pamies M, Gil J, Jordà M, Puig-Domingo M. Predictors of Response to Treatment with First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Patients with Acromegaly. *Arch Med Res.* 2023;54(8):102924. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102924>.
79. Marazuela M, Martínez-Hernández R, Marques-Pamies M, Biagetti B, Araujo-Castro M, Puig-Domingo M. Predictors of biochemical response to somatostatin receptor ligands in acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(4):101893. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101893>.
80. Flseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, 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>.
81. Daly AF, Lysy PA, Desfilles C, Rostomyan L, Mohamed A, Caberg JH et al. GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(3):161–170. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0478>.
82. Bhat SZ, Salvatori R. Current role of pasireotide in the treatment of acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(4):101875. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101875>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин**
 Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов**
 Написание текста – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин**
 Сбор и обработка материала – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин, Т.М. Алексеева**
 Обзор литературы – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин**
 Анализ материала – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева**
 Редактирование – **В.С. Пронин, М.Б. Анциферов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Пронин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin**
 Study concept and design – **Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov**
 Text development – **Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin**
 Collection and processing of material – **Evgeny V. Pronin, Tatiana M. Alexeeva, Vyacheslav S. Pronin**
 Literature review – **Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin**
 Material analysis – **Evgeny V. Pronin, Tatiana M. Alexeeva, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov**
 Editing – **Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov**
 Approval of the final version of the article – **Evgeny V. Pronin**

Информация об авторах:

Пронин Евгений Вячеславович, врач-эндокринолог высшей категории эндокринологического отделения для взрослых, Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; proninev@zdrav.mos.ru
Алексеева Татьяна Марковна, врач-эндокринолог высшей категории, заведующая эндокринологическим отделением для взрослых, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по эндокринологии, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

Information about the authors:

Evgeny V. Pronin, Endocrinologist of the Highest Category of the Endocrinological Department for Adults, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; proninev@zdrav.mos.ru

Tatiana M. Alexeeva, Endocrinologist of the Highest Category, Head of the Endocrinological Department for Adults, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechitenka St., Moscow, 119034, Russia

Vyacheslav S. Pronin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Endocrinology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Mikhail B. Antsiferov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist of the Moscow Department of Health in Endocrinology, President, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia