

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЭГВИСОМАНТА ПРИ АКРОМЕГАЛИИ (МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)



© Е.Г. Пржиялковская¹, Е.Е. Филькина¹, М.А. Перепелова^{1*}, Е.В. Пронин³, И.А. Иловайская², Ю.А. Кукушкина², Д.С. Михайлова², Л.К. Дзеранова¹, Е.А. Пигарова¹, Ж.Е. Белая¹, М.Б. Анциферов³, Т.М. Алексеева³, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

³ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Введение. Акромегалия является хроническим нейроэндокринным заболеванием, жизненный прогноз которого зависит от своевременного и адекватного лечения. Высокий процент нерадикального хирургического лечения, проблема резистентности к медикаментозной терапии первой линии диктуют необходимость своевременного подключения препаратов второй линии.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности терапии пэгвисомантом (ПЭГ) у больных с неудовлетворительным контролем акромегалии.

Методы. Проанализированы особенности и результаты лечения 185 пациентов с акромегалией, не достигших биохимической ремиссии на фоне терапии аналогами соматостатина, получающих терапию ПЭГ, назначенную на базе 3 медицинских центров Российской Федерации г. Москвы в период с 2019 по 2024 гг. На фоне лечения проводился динамический контроль уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), показателей углеводного обмена, печеночных трансаминаз, магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением.

Результаты. На фоне лечения ПЭГ у 70,8% пациентов была достигнута стойкая биохимическая ремиссия акромегалии. Средняя суточная доза ПЭГ составила 15 мг. Установлена прямая зависимость дозы препарата от исходного уровня ИФР-1, индекса массы тела и уровня гликемированного гемоглобина. Применение препарата не сопровождалось значимым изменением размеров аденомы гипофиза и развитием серьезных нежелательных явлений.

Заключение. Своевременное включение препарата 2-й линии (ПЭГ) в лечебную схему пациентов, не достигших контроля на фоне высокодозной монотерапии аналогами соматостатина, позволяет достичь стойкого биохимического контроля акромегалии при минимальных побочных эффектах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; пэгвисомант; ИФР-1; аналоги соматостатина.

A RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY OF PEGVISOMANT USE IN ACROMEGALY WITHIN RUSSIAN FEDERATION

© Elena G. Przhalkovskaya¹, Ekaterina E. Filkina¹, Margarita A. Perepelova^{1*}, Evgeny V. Pronin³, Irena A. Ilovayskaya², Yulia A. Kukushkina², Daria S. Mikhailova², Larisa K. Dzeranova¹, Ekaterina A. Pigarova¹, Zhanna E. Belya¹, Mikhail B. Antsiferov³, Tatiana M. Alekseeva³, Natalia G. Mokrysheva¹

¹I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

²Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

³Endocrinology Dispensary of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

BACKGROUND: Acromegaly is a chronic neuroendocrine disorder, the prognosis of which depends on timely and adequate treatment. A high percentage of non-radical surgical treatment and the problem of resistance to first-line drug therapy necessitate the timely inclusion of second-line drugs.

AIM: To evaluate the efficacy and safety of pegvisomant (PEG) therapy in patients with unsatisfactory acromegaly control.

MATERIALS AND METHODS: The characteristics and treatment outcomes of 185 patients with acromegaly who did not achieve biochemical remission with somatostatin analogs were analyzed. These patients received PEG therapy at three medical centers in Moscow, Russia, between 2019 and 2024. During treatment, dynamic monitoring of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels, carbohydrate metabolism indicators, liver transaminases, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the brain were performed.

RESULTS: PEG treatment resulted in sustained biochemical remission of acromegaly in 70.8% of patients. The average daily PEG dose was 15 mg. A direct relationship was established between the drug dose and the initial IGF-1 level, body mass index (BMI), and glycated hemoglobin level. The use of the drug was not associated with significant changes in pituitary adenoma size or the development of serious adverse events.

CONCLUSION: Timely inclusion of a second-line drug (PEG) in the treatment regimen of patients who did not achieve control with high-dose monotherapy with somatostatin analogs allows for achieving sustained biochemical control of acromegaly with minimal side effects.

KEYWORDS: acromegaly; pegvisomant; IGF-1; somatostatin analogs.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия является редким нейроэндокринным заболеванием, обусловленным хронической гиперпродукцией гормона роста, при отсутствии адекватного лечения негативно влияющим на качество и продолжительность жизни пациентов [1]. Своевременное и адекватное лечение акромегалии позволяет предотвратить развитие необратимых осложнений и снизить смертность пациентов до общепопуляционного уровня [2]. Мультимодальный подход к лечению акромегалии включает хирургическое лечение, медикаментозную терапию и облучение.

Основным методом лечения является хирургический, однако несмотря на совершенствование нейрохирургических технологий, до 50% пациентов не достигают ремиссии заболевания и нуждаются в медикаментозной терапии [3]. Медикаментозное лечение может быть рекомендовано в качестве терапии первой линии пациентам, у которых оперативное вмешательство невозможно в связи с наличием противопоказаний, при отказе пациента от нейрохирургического лечения, а также в период ожидания максимального эффекта от лучевой терапии. Аналоги соматостатина (АС) первого поколения (октреотид и ланреотид) в настоящее время являются препаратами первой линии медикаментозного лечения [4]. Однако около 30–40% пациентов с акромегалией резистентны к терапии АС и, несмотря на титрацию дозы, могут длительное время находиться в активной стадии заболевания, что негативно влияет на качество жизни и прогноз заболевания [5]. Добавление каберголина к АС позволяет достичь биохимического контроля еще примерно у 50% пациентов, резистентных к максимальным дозам АС, однако в связи отсутствием рандомизированных контролируемых исследований эффективности каберголина при акромегалии, его применение в клинической практике ограничено [6, 4]. АС второго поколения — пасиреотид — связывается с четырьмя из пяти рецепторов соматостатина и эффективен у части пациентов, резистентных к октреотиду и ланреотиду, однако в Российской Федерации (РФ) препарат не зарегистрирован [7].

С 2000 г. в мировой практике для лечения пациентов, резистентных к терапии АС, было предложено использовать пэгвисомант (ПЭГ) — генно-инженерный аналог эндогенного гормона роста, являющийся антагонистом его рецепторов. Функциональные особенности молекулы обусловлены конформационными изменениями, благодаря которым ПЭГ связывается с рецепторами гормона роста на поверхности клетки и препятствует их взаимодействию с эндогенным соматотропным гормоном. В результате нарушения передачи сигнала внутрь клетки происходит подавление секреции инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИФР-1), что позволяет предупредить периферические эффекты избытка гормона роста [8]. В 2003 г. препарат был одобрен FDA. Опубликованные в 2021 г. последние результаты 14-летнего наблюдательного исследования ACROSTUDY продемонстрировали высокую эффективность ПЭГ: нормализация уровня ИФР-1 зафиксирована у 64% из 2221 пациента, включенного в исследование [9].

В конце 2018 г. ПЭГ был зарегистрирован в РФ в качестве второй линии медикаментозной терапии акромегалии, с 2020 г. препарат стал внедряться в клиническую практику. Однако ПЭГ недостаточно широко применяется в лечении больных акромегалией в России, что подтверждает анализ базы данных регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области (ОГГО) РФ.

Ведение национальных регистров эндокринных заболеваний позволяет оценивать эффективность различных лечебных подходов к ведению пациентов в реальной клинической практике. На сегодняшний день доступны данные по 19 национальным регистрам акромегалии, охватывающим более 16 000 пациентов [10]. В РФ база данных регистра ОГГО с регистром больных акромегалией ведется с 2005 г.

На 01.01.2024 г. общее количество пациентов с акромегалией составило 5126 случаев, общая распространенность акромегалии на территории РФ — 3,4 на 100 000 населения, ежегодная заболеваемость на 1 млн человек в 2021 году — 0,6 случая [11], что значительно ниже общемирового уровня. По данным крупного метаанализа (S. Crisafulli и соавт.) популяционных исследований в разных странах, распространенность акромегалии в мире составляет 5,9 на 100 000 населения. Медиана возраста на момент постановки диагноза — 45,1 года [33,7; 52,3], что согласуется с общемировыми данными. Из 4083 пациентов с акромегалией в РФ ремиссия отмечена только в 1900 случаях (46,8%). При этом нейрохирургическое лечение выполнено 43,4% пациентам, лучевая терапия проведена 13,6%, медикаментозное лечение получают 42,1%, больных. Согласно данным других национальных регистров, частота ремиссии акромегалии в среднем составляет 61,2%, нейрохирургическое вмешательство выполняется 78,8% пациентам, лучевая терапия — 26,8%, медикаментозную терапию получают 59,6%. Более низкий процент ремиссии акромегалии в РФ, может быть обусловлен низкой частотой проведения нейрохирургического лечения. При анализе структур терапии первой линии выявлено, что применение медикаментозной терапии, как первого этапа, сопоставимо с частотой нейрохирургического лечения (22% и 25%) [11].

На эффективность медикаментозной терапии существенное влияние оказывает оптимальный выбор препарата для быстрого достижения контроля заболевания. По данным регистра ОГГО, октреотид получают 75,7% больных акромегалией, ланреотид — 18,9%, каберголин — 16,5%, ПЭГ — 3,7%, бромокриптина — 2,8%. Несовременное назначение доступных препаратов второй линии при неэффективности терапии первой линии, в том числе может объяснять недостаточную эффективность лечения акромегалии в нашей стране [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность терапии ПЭГ у больных с неудовлетворительным контролем акромегалии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Включены пациенты, получающие терапию ПЭГ, назначенную на базе 3 медицинских центров Российской

Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва; ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», г. Москва; ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимира, г. Москва) в период с 2019 по 2024 гг.

Изучаемая популяция

Пациенты с акромегалией, не достигшие биохимической ремиссии на фоне терапии АС.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, подтвержденный диагноз акромегалии, длительность непрерывного лечения ПЭГ не менее 2 месяцев.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное динамическое ретроспективное исследование.

Материалы и методы

В исследование были включены 199 пациентов, рецидивистов к терапии АС, которым была рекомендована терапия ПЭГ. Из них получали лечение 185 больных, информация об эффективности лечения получена у 147. В связи с ретроспективным исследованием некоторые данные представлены частично, количество пациентов (n) указано для каждого параметра отдельно.

Распределение пациентов по исследовательским центрам следующее: 64,3% — ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва; 28,6% — ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», г. Москва; 7,1% — ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимира, г. Москва.

Демографические сведения о пациентах (пол, возраст), данные анамнеза (продолжительность заболевания, наличие осложнений акромегалии, получаемое предшествующее лечение), результаты лабораторных данных, включавших определение уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), данные инструментального обследования (магнитно-резонансной томографии (МРТ)), морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований были проанализированы из электронной истории болезни, выписных эпикризов и амбулаторных карт.

Для вычисления объема опухоли гипофиза использовалась следующая формула: $ABC^* \pi^*/6$, где ABC — размеры полуосей (сагиттальной, вертикальной и фронтальной) опухоли. При ИГХ исследовании оценивались тип гранулированности аденомы с помощью антител к низкомолекулярному кератину CAM 5.2 и экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67.

Эффективность терапии оценивали по изменению уровня ИФР-1 в крови, определенного исходно и на фоне терапии ПЭГ. Биохимическую ремиссию акромегалии определяли как нормализацию уровня ИФР-1 соответственно референсного диапазона для данного возраста той лаборатории, в которой проводилось исследование. Безопасность лечения оценивали по данным о всех зарегистрированных нежелательных явлениях (НЯ).

Учитывая значительное преобладание пациентов, получающих терапию АС и ПЭГ, в исследовании проведена оценка эффективности комбинированной терапии. Оценка эффективности монотерапии ПЭГ требует большей выборки пациентов.

Статистический анализ

Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel и Statistica v.13 (Tibco, США).

Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me [Q1; Q3], качественные признаки представлены в виде абсолютного и относительного значения n (%).

Для оценки корреляции между параметрами использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При сравнении двух связанных между собой групп по количественным признакам применялся критерий Уилкоксона. Уровень статистической значимости принимался за $p < 0,05$. При множественном сравнении применялась поправка Бонферони.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 24.07.2024 протокол № 14.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 199 пациентов, из них 45,7% мужчин и 54,3% женщин. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Средний возраст пациентов на момент инициации терапии ПЭГ составлял 44 года [35; 56]. В целом, средняя длительность заболевания до установления диагноза акромегалии составила 4 года [1; 8] (максимум — 37 лет), до инициации терапии ПЭГ — 6 лет [3; 11] (максимум 39 лет). Медиана ИМТ на момент инициации терапии ПЭГ составила 30,05 кг/м² [26,17; 34,32].

7,5% пациентов (n=15) не имели осложнений акромегалии на момент назначения ПЭГ, в то время как у 184 пациентов были диагностированы различные осложнения. 119 пациентов имели 3 и более осложнений. На момент инициации терапии ПЭГ 55,3% пациентов имели нарушения углеводного обмена. Медиана уровней АЛТ и АСТ исходно не превышала нормальных значений и составила 14,8 Ед/л [10,7; 22,6] и 17 Ед/л [14; 21,1] соответственно.

Хирургическое лечение было проведено у 173 пациентов, из них у 49 — в сочетании с лучевой терапией. 13,1% пациентам не проведено нейрохирургическое лечение по различным причинам (наличие противопоказаний, отказ пациента). До начала лечения ПЭГ все пациенты получали медикаментозную терапию АС, из них 53,3% получали ланреотид, 46,7% — октреотид. Медиана суточной дозы ланреотида составила 120 мг [120; 120], октреотида — 30 мг [30; 40]. Непереносимость АС, потребовавшая отмены препарата, зафиксирована у 4 (2%) пациентов. 38,2% пациентов до инициации терапии ПЭГ получали комбинированную терапию АС и каберголином (рис. 1).

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов

	Признак	Me [Q1; Q3] / n (%)	N
Пол	Мужской	91 (45,7%)	199
	Женский	108 (54,3%)	
Возраст на момент инициации терапии ПЭГ, лет		44 [35; 56]	199
Длительность заболевания до установления диагноза, лет		4 [1; 8]	184
Длительность заболевания до инициации терапии ПЭГ, лет		6 [3; 11]	198
Индекс массы тела (ИМТ) на момент инициации терапии ПЭГ, кг/м ²		30,05 [26,15; 34,35]	188
Осложнения акромегалии	Без осложнений	15 (7,5%)	199
	1–2 осложнения	65 (32,7%)	
	3 и более осложнений	119 (59,8%)	
	Нарушение углеводного обмена	110 (55,3%)	
Получаемая терапия	Хирургическое лечение	173 (86,9%)	199
	Лучевая терапия	49 (24,6%)	
	Комбинированная терапия	53 (26,6%)	
Препарат АС	Ланреотид	106 (53,3%)	199
	Октреотид	93 (46,7%)	
Терапия АС + каберголин		76 (38,2%)	

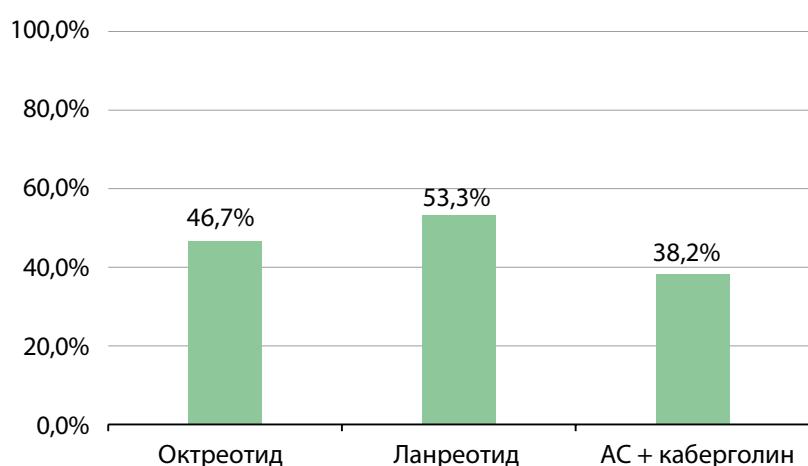
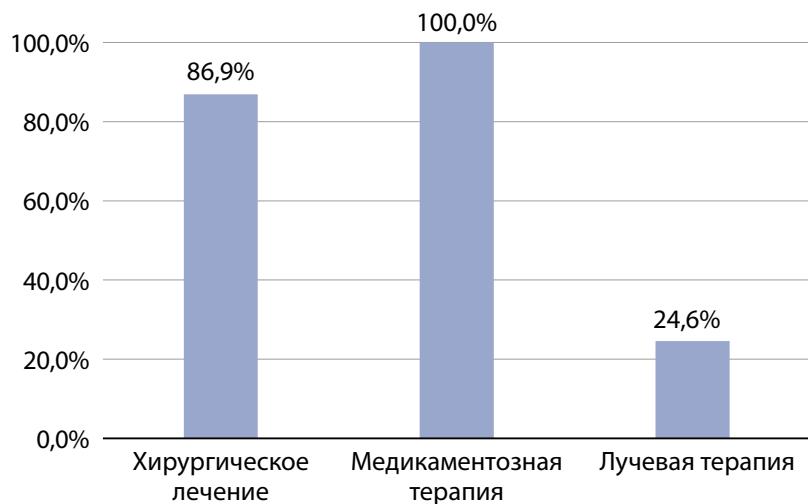


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от получаемой терапии.

Характеристика аденом гипофиза

На момент постановки диагноза акромегалии у 153 пациентов была выявлена макроаденома гипофиза (рис. 2), экстраселлярный рост опухоли гипофиза зафиксирован в 138 (87,9%) случаях. Медиана объема опухоли исходно составила 4394,2 мм^3 [1318,8; 8138,9]. Общая характеристика аденомы гипофиза представлена в таблице 2.

К моменту инициации терапии ПЭГ остаточная ткань опухоли размерами более 10 mm отмечена у 121 больного, медиана объема опухоли составила 967,1 мм^3 [263,8; 3758,8], экстраселлярный рост опухоли гипофиза сохранялся у 134 (87,0%) больных. При последнем МР-обследовании на фоне терапии ПЭГ макроаденома визуализировалась у 84 пациентов, медиана объема опухоли — 1105,3 мм^3 [196,4; 3441,4], экстраселлярный рост отмечался у 96 пациентов (рис. 2). Размер аденомы гипофиза на фоне терапии ПЭГ статистически значимо не различался ($p=0,221$). Тем не менее у 19 пациентов (15,8%) отмечалось увеличение размеров опухоли на фоне терапии ПЭГ. Увеличение размера опухоли наблюдалось

у 13 пациентов (12,7%) от всех пациентов на комбинированной терапии и у 6 пациентов (33,3%) из 18 на монотерапии ПЭГ.

Данные иммуногистохимического исследования по-слеоперационного материала были доступны у 53 пациентов, редкогранулированные соматотропиномы встречались в 75,5% случаев, плотногранулированные — в 18,9%. По результатам исследования, у 55 больных медиана индекса пролиферативной активности в опухоли (индекс Ki-67) составила 5% [2,2; 8,8].

Характеристика лечения ПЭГ

Наиболее часто (86,5%) ПЭГ назначался в дополнение к лечению АС, 13,5% пациентов получали монотерапию антагонистом рецептора гормона роста.

На момент назначения АС медиана уровня ИФР-1 составила 603,9 нг/мл [456; 817,2], на фоне лечения уровень ИФР-1 в среднем снизился на 27,7% от исходных значений и на момент инициации терапии ПЭГ медиана уровня ИФР-1 составила 395,15 нг/мл [328; 560,4].



Рисунок 2. Размеры опухоли гипофиза (по данным МРТ) на момент постановки диагноза, а также до и на фоне лечения ПЭГ.

Таблица 2. Общая характеристика аденомы гипофиза

	Признак	Ме [Q1; Q3] / n (%)	N
Размер опухоли	На момент постановки диагноза	Макроаденома	153 (92,7%)
		Микроаденома	12 (7,3%)
		Объем, мм^3	4394,2 [1318,8; 8138,9]
	На момент инициации терапии ПЭГ	Макроаденома	121 (72,5%)
		Микроаденома	46 (27,5%)
		Объем, мм^3	967,1 см^3 [263,8; 3758,8]
	На момент последнего обследования	Макроаденома	84 (71,2%)
		Микроаденома	34 (28,8%)
		Объем, мм^3	1105,3 [302; 3011,3]
Морфофункциональные характеристики опухоли	Редкогранулированная соматотропинома	40 (75,5%)	53
	Плотногранулированная соматотропинома	10 (18,9%)	
Индекс Ki-67, %		5 [2,2; 8,8]	55

На момент инициации терапии 141 (76,2%) больному назначен ПЭГ в стартовой дозе 10 мг/сутки, 41 пациенту (22,2%) — в дозе 15 мг/сутки, в редких случаях начальная доза составляла 20 (1,1%) и 30 мг/сутки (0,5%). Общая характеристика лечения пациентов ПЭГ представлена в таблице 3.

На момент последнего обследования 57 (39%) пациентов продолжали принимать препарат в начальной дозе 10 мг/сут, 35 (24%) больных получали дозу 15 мг/сут,

у 39 (26,7%) суточная доза была увеличена до 20 мг, 15 (10,3%) пациентов получали препарат в максимальной разрешенной дозе 30 мг/сут (рис. 3). Медиана суточной дозы составила 15 мг/сут [10; 20].

Корреляционный анализ по Спирмену показал наличие прямой зависимости между дозой ПЭГ, получаемой на момент последнего обследования, и последними значениями ИМТ ($r=0,33$; $p<0,001$) и уровня HbA_{1c} ($r=0,32$; $p<0,001$). Также отмечена прямая корреляция между

Таблица 3. Характеристика лечения ПЭГ

Признак	Ме [Q1; Q3] / n (%)	N
Длительность терапии ПЭГ, мес.	26 [13; 40]	141
	10 141 (76,2%)	
	15 41 (22,2%)	185
	20 2 (1,1%)	
	30 1 (0,5%)	
Доза ПЭГ на момент инициации, мг		
	10 57 (39%)	
	15 35 (24%)	147
	20 39 (26,7%)	
	30 16 (10,3%)	
Доза ПЭГ на момент последнего обследования, мг		
	10 38 (44,7%)	
	15 21 (24,7%)	85
	20 18 (21,2%)	
	30 8 (9,4%)	
Доза ПЭГ у пациентов, достигших ремиссии		
	85 (70,8%)	120
Общая частота осложнений терапии ПЭГ	58 (39,5%)	147
Частота увеличения размера опухоли на фоне терапии ПЭГ	19 (15,8%)	120

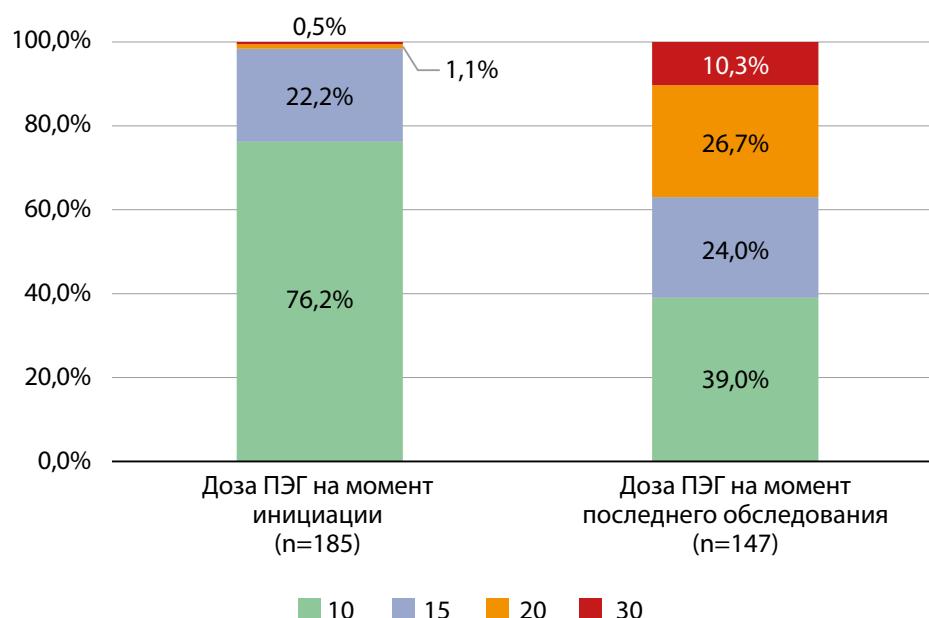


Рисунок 3. Дозы ПЭГ, которые получали включенные в исследование пациенты.

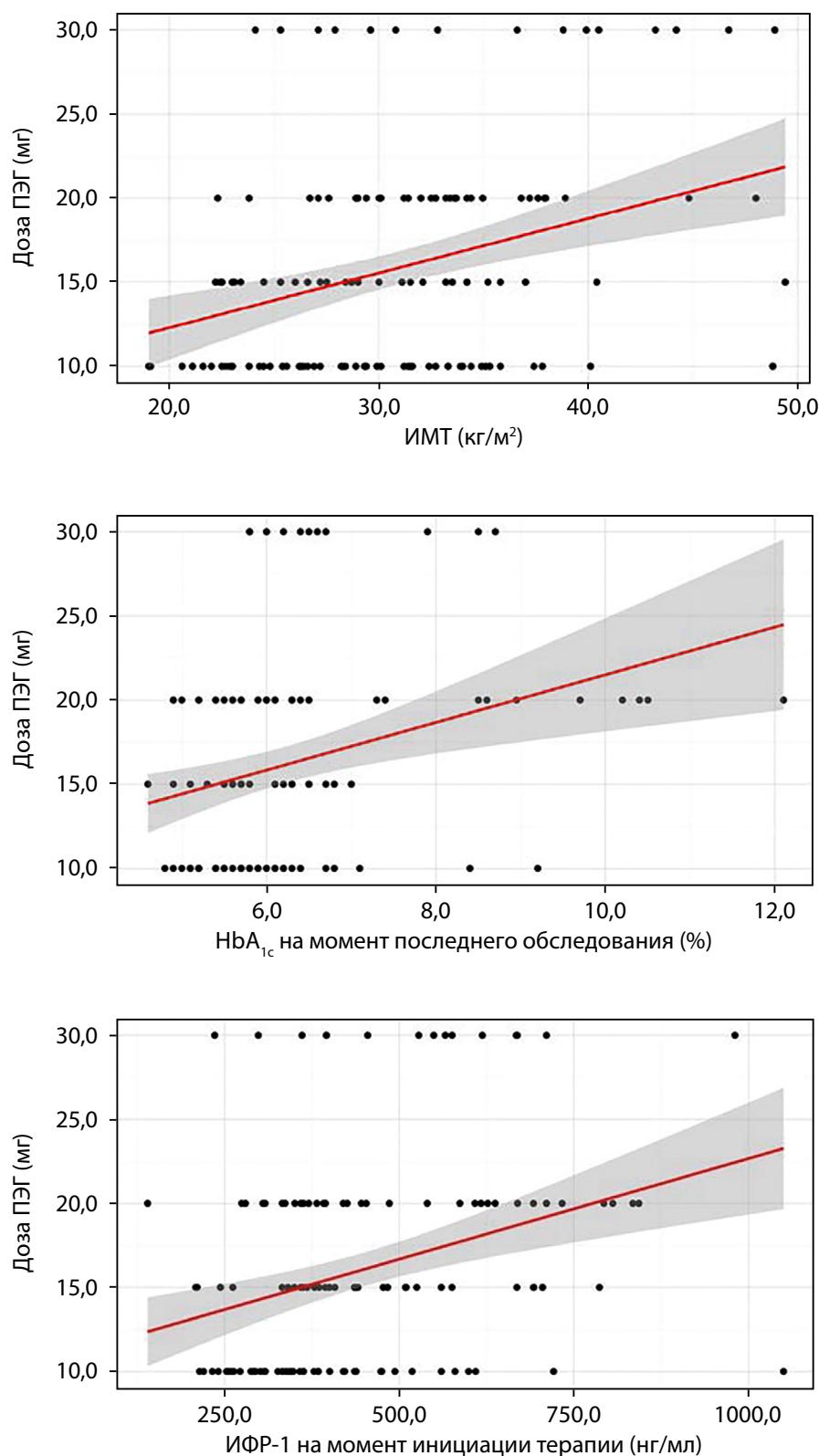


Рисунок 4. Корреляция между дозой ПЭГ, ИМТ и HbA_{1c} на момент последнего обследования и дозой ПЭГ и уровнем ИФР-1 на момент инициации терапии.

получаемой дозой ПЭГ и уровнем ИФР-1 на момент инициации терапии ($r=0,39$; $p<0,001$) (рис. 4).

Медиана продолжительности лечения ПЭГ составила 25 месяцев [13; 38] (минимум 2 месяца, максимум 47 месяцев). Терапия ПЭГ показала высокую эффективность в отношении снижения уровня ИФР-1: медиана уровня ИФР-1, отмеченная на фоне лечения АС на момент инициации терапии ПЭГ, снизилась с 395,15 нг/мл [328,0; 560,4]

до 214,6 [145,5; 316,4] на момент последнего обследования ($p<0,001$) (рис. 5). В процессе проведенного ретроспективного исследования было выявлено, что у пациентов, получавших терапию ПЭГ, зарегистрирован более высокий процент снижения уровня ИФР-1, чем на фоне монотерапии АС [47,7 против 27,7% (Me)].

Биохимическая ремиссия акромегалии на фоне лечения ПЭГ была достигнута в 85 (70,8%) случаях.

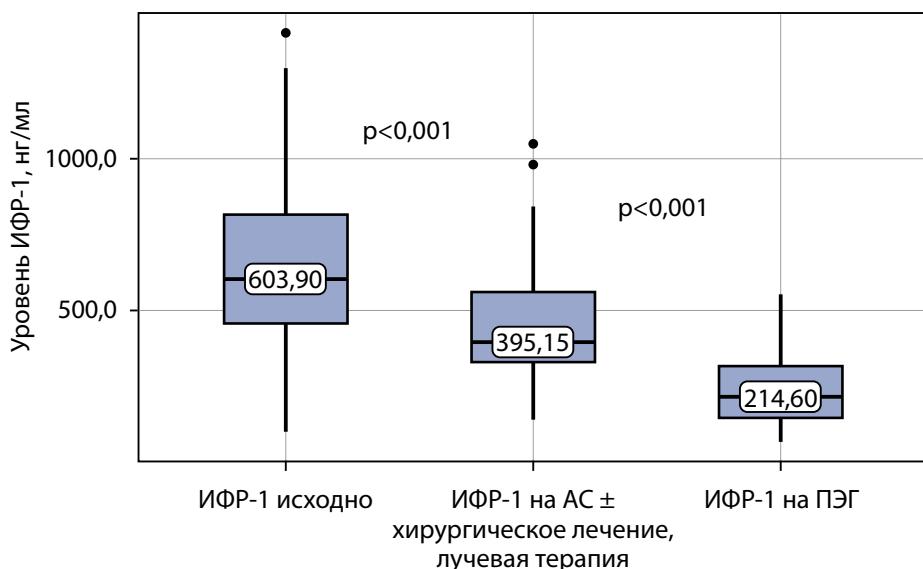


Рисунок 5. Динамика уровня ИФР-1 в дебюте заболевания на фоне терапии АС в сочетании с хирургическим и/или лучевым лечением, а также на фоне терапии ПЭГ на момент последнего обследования.

При анализе причин отсутствия ремиссии отмечается прямая зависимость между итоговым уровнем ИФР-1 и ИФР-1 на момент инициации терапии ПЭГ ($r=0,30$; $p<0,001$), а также прямая зависимость с ИМТ на момент последнего обследования ($r=0,26$; $p<0,001$), что требует назначения более высоких доз ПЭГ у пациентов с ожирением.

При сравнении групп пациентов, достигших и не достигших контроля акромегалии на фоне терапии ПЭГ, по ИМТ, возрасту, длительности заболевания, количеству осложнений и видам предыдущего лечения после поправки на множественные сравнения статистически значимых различий выявлено не было.

Статистически достоверного улучшения углеводного обмена на фоне терапии ПЭГ не выявлено ($p=0,057$), однако отмечалось незначительное снижение гликемии натощак [5,7 против 6,1 ммоль/л (Ме)] и HbA_{1c} [5,9 против 6,1% (Ме)].

В целом, по нашим данным, отмечалась хорошая переносимость препарата. На фоне терапии показатели печеночных трансаминаз не выходили за преде-

лы референсных показателей: медиана уровня АЛТ на момент последнего обследования составила 17 Ед/л [12,9; 24], АСТ — 18,7 Ед/л [15; 22,3]. Лишь в одном случае зафиксировано значительное повышение трансаминаз >3 от верхней границы нормы (ВГН), потребовавшее прекращения терапии ПЭГ.

Во время лечения НЯ были зарегистрированы у 58 (39,5%) из 147 пациентов, включенных в анализ. Наиболее часто регистрируемыми НЯ явились липогипертрофия/изменения в местах инъекций — в 38 (25,7%) случаях, головная боль — у 15 (10,1%) пациентов, повышение трансаминаз — 11 (7,4%) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно международному консенсусу [12], стратегической целью лечения акромегалии является нормализация уровня ИФР-1 соответственно возрасту как основное условие для увеличения продолжительности и повышения качества жизни больных. Длительное отсутствие биохимической ремиссии акромегалии приводит к высокой

Таблица 4. Частота встречаемости НЯ, зарегистрированных на фоне терапии ПЭГ

Нежелательные явления	n (%)
Липогипертрофия	38 (25,7%)
Головная боль	15 (10,1%)
Повышение трансаминаз	11 (7,4%)
Гиперхолестеринемия	5 (3,4%)
Общая слабость/сонливость	5 (3,4%)
Рвота, тошнота	3 (2%)
Периферические отеки	2 (1,4%)
Диарея	2 (1,4%)
Холецистэктомия	2 (1,4%)
Одышка	1 (0,7%)
Лихорадка	1 (0,7%)

частоте осложнений, инвалидизации и повышенной смертности. Лечение акромегалии монотерапией АС пролонгированного действия в качестве основного лечения или в дополнение к хирургическому вмешательству, или лучевой терапии позволяет достичь биохимической ремиссии в среднем у 40% пациентов [13].

ПЭГ является первым и в настоящее время единственным доступным в клинической практике препаратом из класса антагонистов рецепторов гормона роста для медикаментозного биохимического контроля акромегалии. Благодаря более чем 20-летнему опыту применения в мировой практике его эффективность и безопасность хорошо известны. Тем не менее некоторые аспекты его широкого применения в клинической практике до сих пор остаются спорными [14]. В первых клинических исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность терапии ПЭГ: нормализация уровня ИФР-1 наблюдалась более чем у 90% пациентов [15]. Международное обсервационное исследование ACROSTUDY в реальной клинической практике показало несколько меньшую эффективность: контроль акромегалии в среднем был достигнут в 64% случаев [9]. Ранее были опубликованы первые отечественные результаты использования ПЭГ [17, 18], однако в нашем исследовании впервые проведена оценка частоты ремиссии на фоне лечения ПЭГ на большой когорте больных: у 70,8% пациентов, резистентных к многолетнему лечению АС, была достигнута стойкая биохимическая ремиссия, что согласуется с мировыми данными.

К неудовлетворительным результатам лечения может приводить запоздалая диагностика акромегалии, несмотря на типичные изменения внешности. Время между появлением первых симптомов заболевания и диагностикой акромегалии, по данным разных национальных регистров, составляет в среднем от 5 до 15 лет [17]. Согласно данным настоящего исследования, медиана длительности акромегалии от момента первых изменений внешности до установления диагноза составила 4 года [1; 8], максимальная продолжительность — 37 лет. Возможными причинами поздней диагностики могут быть низкая осведомленность врачей первичного звена относительно данной патологии, позднее обращение пациентов к врачу из-за недооценки симптомов заболевания.

На показатель эффективности лечения ПЭГ существенное влияние оказывает и длительность заболевания до инициации терапии, которая, как правило, сопряжена с продолжительной монотерапией АС. В соответствии с проектом российских клинических рекомендаций первоначальная оценка эффективности терапии АС должна проводиться через 3 месяца после начала лечения. Под резистентностью к АС в настоящее время подразумевается отсутствие биохимического и опухолевого ответа на проводимое лечение в максимальной дозе в течение 6 месяцев [4]. Однако в реальной клинической практике больные в течение многих лет могут находиться в активной стадии заболевания с эскалацией дозы АС до максимальной или уменьшением интервала между инъекциями. Неоправданно длительное ожидание терапевтического эффекта приводит к отсроченному переходу на комбинированную терапию и снижению эффективности лечения. Медиана длительности акромегалии с момента установления диагноза до инициации терапии ПЭГ в нашей

когорте пациентов составила 6 лет [3; 11], максимальная длительность заболевания достигала 39 лет.

На эффективность терапии ПЭГ в отношении нормализации уровня ИФР-1 могут влиять демографические и клинические характеристики пациентов. В ранее проведенных исследованиях были получены противоречивые результаты о влиянии возраста, пола, ИМТ и предшествующего лечения на контроль акромегалии. Рядом исследователей было показано, что мужской пол, нормальный ИМТ, отсутствие нарушений углеводного обмена, лучевая терапия в анамнезе могут быть предикторами, ассоциированными с лучшей чувствительностью к терапии ПЭГ [18, 19]. В нашей когорте пациентов было примерно равное соотношение мужчин и женщин с незначительным преобладанием женщин (54,3%). Медиана возраста на момент инициации терапии составила 44 года [35; 56]. Большинство пациентов имели избыточную массу тела или ожирение на момент инициации терапии ПЭГ, ИМТ в среднем составлял 30,05 кг/м² [26, 17; 34, 32]. Нарушения углеводного обмена встречались более чем у половины пациентов (55,3%). Остаточная опухолевая ткань преимущественно превышала 10 мм (72,5%). Преобладали редкогранулированные аденомы гипофиза (75,5%). Хирургическое лечение было проведено 173 пациентам (86,9%), 36 из них — повторно. Лучевая терапия назначалась 49 больным (24,6%). Всем пациентам до инициации терапии ПЭГ назначались АС пролонгированного действия, частота назначения октреотида и ланреотида составила 46,7% и 53,3% соответственно.

Согласно результатам международных клинических исследований эффективность пролонгированных форм октреотида и ланреотида в достижении контроля акромегалии сопоставима [20–22]. При оценке эффективности лечения акромегалии в реальной клинической практике, по итогам анализа единого Российского регистра пациентов с ОГГО, были получены данные, что пациенты, получающие ланреотид пролонгированного действия, чаще достигают биохимического контроля заболевания по сравнению с пролонгированным октреотидом (51% против 24%) [23]. Также опыт ряда исследователей показывает, что у части больных акромегалией замена октреотида при недостаточной эффективности на ланреотид может дать положительный эффект [24]. Однако в нашей когорте пациентов, резистентных к терапии АС, доли пациентов, получающих октреотид и ланреотид, были равными.

Оценку эффективности терапии ПЭГ рекомендуется проводить через 4–6 недель после начала лечения путем измерения уровня ИФР-1. По данным литературы, значимое снижение уровня ИФР-1 на фоне терапии ПЭГ наблюдалось уже через 2 недели терапии, и при правильной титрации дозы нормализация уровня ИФР-1 наблюдалась в 85% случаев [25, 26]. При этом в ряде исследований была показана наибольшая эффективность терапии антагонистами гормона роста при длительности лечения более 2 лет [27]. В нашем исследовании медиана длительности лечения составила 25 месяцев [13; 38]. Медиана суточной дозы на момент инициации терапии составила 10 мг, средняя суточная доза ПЭГ для большинства пациентов на момент последнего наблюдения составила 15 мг. Биохимический контроль был достигнут у 70,8% пациентов, что, в целом, сопоставимо с данными мировой практики.

По результатам исследования ACROSTUDY, применение ПЭГ в средней дозе 18 мг в сутки позволило достичь нормализации уровня ИФР-1 в 73% случаев, при этом по мере увеличения длительности лечения требовалась постепенная эскалация дозы препарата (с 14 до 18 мг/сут) [15].

Согласно клиническим наблюдениям, чувствительность к ПЭГ зависит от исходного уровня ИФР-1. Более высокая стартовая доза и быстрая титрация необходима у пациентов с уровнем ИФР-1, превышающим верхнюю границу нормы более чем в 2 раза. Эффективность терапии ПЭГ повышается по мере титрации дозы [31]. Наши результаты подтвердили данные других исследователей о наличии прямой зависимости между дозой ПЭГ, получаемой на момент последнего обследования, и уровнем ИФР-1 на момент инициации терапии [32]. Можно предположить, что при продолжении терапии ПЭГ, а также назначении стартовой дозы 15 мг пациентам с исходным уровнем ИФР-1 > 2ВГН, стойкая биохимическая ремиссия будет достигнута еще в большем количестве случаев.

Немаловажной задачей является внедрение персонализированного подхода в лечении акромегалии путем ранней идентификации биомаркеров для прогностической оценки чувствительности опухоли к медикаментозной терапии. Несмотря на имеющиеся многочисленные исследования [33–35] о связи низкой экспрессии 2 подтипа соматостатиновых рецепторов, характерной для редкогранулированных соматотропином, и заведомой резистентностью к терапии АС первого поколения, большинство пациентов с акромегалией получают лечение в соответствии с существующей практикой последовательного подбора медикаментозной терапии путем «ex juvantibus». По данным ряда исследований, также было обнаружено, что высокая экспрессия Ki-67, маркера клеточной пролиферации, служит маркером не только агрессивного поведения опухоли, но и предиктором резистентности к АС [36]. Кроме того, были получены данные, что высокая экспрессия Ki-67 может быть ассоциирована с резистентностью к ПЭГ, однако число обследованных пациентов было слишком низким (n=6) [37]. ИГХ исследование является золотым стандартом в определении экспрессии рецепторов к соматостатину, оценки степени гранулированности и уровня экспрессии Ki-67 как прогностической модели, позволяющей судить о чувствительности остаточной аденоны к медикаментозной терапии, однако методы иммуногистохимического анализа все еще не доступны в широкой клинической практике в России за исключением нескольких референс-центров. Результаты нашего исследования показали высокую частоту распространенности редкогранулированных соматотропином (75,5%) в когорте пациентов, нуждающихся в терапии ПЭГ, плотногранулированные соматотропиномы встречались в 18,9% случаев, другие подтипы реже. Средний индекс метки Ki-67 составил 5%. Полученные данные могут объяснять неэффективность многолетней высокодозной монотерапии АС, которая увеличивает длительность активной стадии акромегалии и повышает коморбидность пациентов, что ухудшает терапевтический исход [38].

В нашем исследовании 92,5% пациентов на момент инициации терапии ПЭГ имели различные осложнения акромегалии (артериальная гипертензия, кардиомиопа-

тия, нарушения углеводного, липидного обмена, артриты, ночное апноэ и др.), что может потребовать назначения более высокой суточной дозы ПЭГ.

По данным ряда исследований, было показано, что пациентам с сахарным диабетом требуются более высокие дозы ПЭГ для нормализации уровня ИФР-1 в крови по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [39, 40]. Необходимость назначения более высоких доз может быть объяснена хронической гиперинсулинемией и, как следствие, большим числом рецепторов к гормону роста в печени, для блокады которых требуются более высокие концентрации пэг-висоманта [41]. В исследовании ACROSTUDY были получены данные, что пациенты более молодого возраста, с высоким ИМТ, апноэ сна, склонностью к артериальной гипертонии нуждались в назначении более высокой средней дозы ПЭГ [16]. В нашем исследовании мы не выявили статистически значимой корреляции между дозой ПЭГ и возрастом на момент инициации терапии, однако нами обнаружены статистически значимые положительные связи между ИМТ, уровнем HbA_{1c} и дозой ПЭГ, что подтверждается данными других исследований. Пациентам с избыточной массой тела, нарушением углеводного обмена требуются более высокая стартовая доза и скорость титрации.

Большое внимание уделяется вопросам безопасности терапии ПЭГ. На фоне терапии ПЭГ должна проводиться оценка активности печеночных трансаминаз, транзиторное повышение ферментов печени, по данным ряда авторов [27, 41], наблюдается у 1–5% пациентов. В большинстве случаев бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов не требовало коррекции дозы или отмены препарата. В нашей когорте пациентов данное НЯ регистрировалось у 7,4% пациентов, при этом отмена терапии в связи с развитием данного побочного эффекта потребовалась лишь у 1 пациента.

Ежедневные подкожные инъекции ПЭГ в одни и те же участки кожи могут приводить к уплотнению подкожно-жировой клетчатки, получившему название «липогипертрофия». В 2006 г. Maffei и соавт. впервые описали состояние липогипертрофии в месте инъекции ПЭГ у двух пациентов с акромегалией [47], в дальнейшем ретроспективное исследование большой когорты пациентов, получавших ПЭГ, предоставило аналогичные наблюдения [48]. Однако патогенез липогипертрофии, связанной с ПЭГ, до сих пор остается до конца не изученным. По данным литературы, снижение соотношения между липолитическим действием гормона роста и липосинтетическим влиянием инсулина в местах инъекций приводит к локальной модуляции липолитических ферментов, таких как 11-β-гидроксистероиддегидрогеназа, и местному ингибированию липолиза [43]. Данное НЯ носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии. В исследовании G. Sesmilo и соавт. (2014 г.) липодистрофии на фоне лечения антагонистом гормона роста наблюдались в 1,2% случаев. Регресс НЯ был зарегистрирован у всех пациентов после отмены терапии [49]. В нашем исследовании липогипертрофии были наиболее частым НЯ и наблюдались у 38 пациентов (25,7%). Гипертрофия подкожно-жировой клетчатки может негативно влиять на абсорбцию препарата, что приводит к необходимости введения большей дозы ПЭГ

для достижения контроля акромегалии. Регулярная смена места инъекции имеет решающее значение для предотвращения липогипертрофии и обеспечения устойчивого действия ПЭГ. В клинической практике диагностика данной нежелательной реакции сводится к визуальному осмотру и пальпации мест инъекций и должна быть обязательным элементом мониторинга пациентов, получающих терапию ПЭГ.

Поскольку ПЭГ является препаратом периферического действия и не оказывает влияния на аденому гипофиза, существуют противоречивые данные о потенциальному увеличении размера опухоли на фоне терапии ПЭГ. Согласно результатам немногочисленных исследований, у 5–7% больных отмечалось увеличение объема аденомы, однако в большинстве случаев изменение размеров не было клинически значимым и не требовало отмены препарата [50]. В исследовании ACROSTUDY сообщалось об уменьшении объема аденомы в 17,3% случаев, тем не менее, у 7,1% пациентов был выявлен рост аденомы при контрольном МРТ [16]. До сих пор ведутся споры о том, связано ли это с реальным увеличением размеров аденомы гипофиза, повторным ростом опухоли после прекращения лечения АС (ребаунд-эффект) при переходе на монотерапию ПЭГ или же это естественное течение более агрессивных опухолей [51]. В нашем исследовании статистически значимых изменений медианы объема аденомы гипофиза на фоне терапии ПЭГ относительно исходного уровня не было выявлено, однако у 19 пациентов (15,8%), по данным МРТ, отмечалось увеличение размеров опухоли. Полученные результаты диктуют необходимость МР-контроля размеров аденомы до и на фоне лечения ПЭГ.

Ограничение исследования

Поскольку определение ИФР-1 в ходе исследования проводилось в различных лабораториях, интерпретация данных о степени снижения уровня ИФР-1 должна проводиться с осторожностью. В связи с зависимостью референсного значения ИФР-1 от возраста и лабораторных наборов, для динамического обследования целесообразно использовать ИФР-1 индекс.

На показатель эффективности терапии ПЭГ в некоторых случаях могли повлиять недостаточная продолжительность лечения, невозможность регулярного динамического контроля уровня ИФР-1 для своевременной эскалации дозы, а также длительный период ожидания лекарственного обеспечения, особенно при смене дозировки ПЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резистентность к терапии у пациентов с акромегалией является серьезной проблемой, оказывающей влияние на качество и продолжительность жизни. Появление в клинической практике ПЭГ весьма востребовано, так как демонстрирует высокую эффективность достижения биохимического контроля акромегалии при минимальных побочных эффектах.

Своевременное включение ПЭГ в лечебную схему пациентов, не достигших контроля на фоне высокодозной монотерапии АС, позволяет добиться стойкой нормализации уровня ИФР-1, уменьшить суммарную дозу препаратов, что снижает частоту побочных эффектов.

Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности ПЭГ предполагает хорошую перспективу для широкого использования препарата в клинической практике и открывает новые терапевтические возможности для пациентов с акромегалией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Пржиялковская Е.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи; Филькина Е.Е. — составление базы данных, написание текста рукописи; Перепелова М.А. — сбор материала и анализ данных, написание текста рукописи; Пронин Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, внесение в рукопись важной правки; Иловайская И.А. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, внесение в рукопись важной правки; Кукушкина Ю.А. — сбор материала и анализ данных, написание текста рукописи; Михайлова Д.С. — сбор материала и анализ данных, написание текста рукописи; Дзеранова Л.К. — куриция пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Пигарова Е.А. — куриция пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Белая Ж.Е. — куриция пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Анциферов М.Б. — куриция пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Алексеева Т.М. — куриция пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, одобрение финальной версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(3):181-90. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0117>
2. Alhawyan FS. Mortality in Acromegalic Patients: Etiology, Trends, and Risk Factors. *Cureus.* 2021;13(4):e14265. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus>
3. Phan K, Xu J, Reddy R, Kalakoti P, Nanda A, Fairhall J. Endoscopic Endonasal versus Microsurgical Transsphenoidal Approach for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas-Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2017;97:398-406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.029>
4. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasukli L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary.* 2016;19(3):235-47. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0684-z>
5. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-35. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
6. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diab Endocrinol.* 2014;2(11):875-884. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lmd.2014.09.003>

7. Ságóvá I, Mokáň M, Payer J, Vaňuga P. Pegvisomant v liečbe akromegálie [Pegvisomant in the treatment of acromegaly]. *Vnitr Lek.* 2022;68(E-7):17-22. doi: <https://doi.org/10.36290/vnl.2022.101>
8. Реброва Д.В., Ворокхобина Н.В. Применение пэгвисоманта в лечении акромегалии. // *Фарматека.* — 2024. — Т.31. — №2. — С.55-59 [Rebrova D.V., Vorokhobina N.V. Pegvisomant in the treatment of acromegaly. *Farmateka.* 2024;31(2):55-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.2.55-59>
9. Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):525-538. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239>
10. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001>
11. Луценко А.С., Пржиялковская Е.Г., Викулова О.К., Белая Ж.Е., Исаков М.А., и др. Акромегалия: клинико-эпидемиологические данные всероссийского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Сборник тезисов V (XXX) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с международным участием (ИТЭ 2024) 21–24 мая 2024 года — М.: 2024; 40
12. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission [published correction appears in *Pituitary.* 2024 Feb;27(1):88. doi: 10.1007/s11102-023-01373-w]. *Pituitary.* 2024;27(1):7-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1>
13. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJ. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine.* 2016;52(2):206-13. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0810-8>
14. Haberbosch L, Strasburger CJ. Efficacy and Safety of Pegvisomant in the Treatment of Acromegaly. *Arch Med Res.* 2023;54(8):102884. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102884>
15. Brue T. ACROSTUDY: Status Update on 469 Patients. *Horm Res.* 2009;71(Suppl 1):34-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000178035>
16. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1589-97. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2508>
17. Дзеранова Л.К., Пovalаева А.А., Романова А.А., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., Федорова Н.С. Пэгвисомант и современные подходы к медикаментозному лечению акромегалии (обзор литературы и описание клинического случая). // *Ожирение и метаболизм.* — 2019. — Т.16. — №4. — С.73-79 [Dzeranova L.K., Povalaeva A.A., Romanova A.A., Przhialkovskaya E.G., Pigarova E.A., Fedorova N.S. Pegvisomant and current approaches to the medical treatment of acromegaly (literature review and case report). *Obesity and metabolism.* 2019;16(4):73-79. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12207>
18. Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Анциферов М.Б. Эффективность применения пэгвисоманта для больных акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина 1-й генерации. // *Фарматека.* — 2022. — Т. 29. — № 4. — С. 60-68. [Pronin E.V., Alekseeva T.M., Antsiferov M.B. The efficacy of pegvisomant in patients with acromegaly resistant to 1st generation somatostatin analogues // *Pharmateca.* — 2022. — Vol. 29. — N. 4. — P. 60-68.] doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.60-68>
19. Schneider HJ, Kosilek RP, Günther M, Roemmler J, Stalla GK, et al. A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2074-80. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0237>
20. Пржиялковская Е.Г., Мокрышева Н.Г., Трошнина Е.А., Мельниченко Г.А., Дедов И.И., и др. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект). // *Ожирение и метаболизм.* — 2024. — Т.21. — №2. — С.215-249. [Przhialkovskaya E.G., Mokrysheva N.G., Troshnina E.A., Melnichenko G.A., Dedov I.I., et al. Guidelines on diagnostics and treatment of acromegaly (draft). *Obesity and metabolism.* 2024;21(2):215-249. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13153>
21. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):190-5. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1412>
22. Sievers C, Baur DM, Schwanke A, Buchfelder M, Droste M, et al. Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort. *Pituitary.* 2015;18(6):916-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0673-2>
23. Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, Maiter D. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol (Oxf).* 2004;151(3):317-24. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510317>
24. Andries M, Glintborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(3):473-80. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03067.x>
25. Schopohl J, Strasburger CJ, Caird D, Badenhoop K, Beuschlein F, et al. Efficacy and acceptability of lanreotide Autogel® 120 mg at different dose intervals in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(3):156-62. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267244>
26. Belya ZE, Golounina OO, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Isakov MA, 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]. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2020;66(1):93-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10333>
27. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения. // *Фарматека.* — 2016. — №16 (329). — С. 62-66. [Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Pronin V.S. Moscow registry of patients with acromegaly: long-term results of observations // *Pharmateca.* — 2016. — N. 16. — P. 62-66]
28. Trainer PJ, Drake WM, Katzenelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000;342(16):1171-7. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200004203421604>
29. van der Lely AJ, Hutson RN, Trainer PJ, et al. Long-term Treatment of Acromegaly With Pegvisomant, a Growth Hormone Receptor Antagonist. *Lancet.* 2001;358(9295):1754-9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06844-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06844-1)
30. Fleseriu 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. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239>
31. Ragonese M, Grottoli S, Maffei P, Alibrandi A, Ambrosio MR, et al. How to improve effectiveness of pegvisomant treatment in acromegalic patients. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(5):575-581. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0773-0>
32. Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Анциферов М.Б. Эффективность применения пэгвисоманта для больных акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина 1-й генерации. *Фарматека.* 2022. Т. 29. № 4. С. 60-68 [Pronin E.V., Alekseeva T.M., Antsiferov M.B. The efficacy of pegvisomant in patients with acromegaly resistant to 1st generation somatostatin analogues // *Pharmateca.* — 2022. — Vol. 29. — N. 4. — P. 60-68.] doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.60-68>
33. Gadelha MR, Wildemberg LE, Kasuki L. The Future of Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):297-308. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab726>
34. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):100-108. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0791-0>
35. Пронин Е.В., Пронин В.С., Анциферов М.Б., Петряйкин А.В., Алексеева Т.М., и др. Предикторы морфофункциональных особенностей соматотрофных опухолей и эффективности лечения аналогами соматостатина 1-й генерации. // *Медицинский Совет.* — 2024. — №6. — С.98-111 [Pronin EV, Pronin VS, Antsiferov MB, Petryaykin AV, Alekseeva TM, Lapshina AM, Urusova LS, Khoruzhaya AN, Tamaeva SM. Predictors of morphofunctional features of somatotrophic tumors and of the effectiveness of treatment with first-generation somatostatin receptor ligands. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2024;6:98-111. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-147>

36. Gliga MC, Tătăranu 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. doi: <https://doi.org/10.47162/RJME.64.1.03>
37. Chiloiro S, Giampietro A, Mirra F, Donfrancesco F, Tartaglione T, et al. Pegvisomant and Pasireotide LAR as second line therapy in acromegaly: clinical effectiveness and predictors of response. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(2):217-229. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0767>
38. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):523-531. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0019>
39. van der Lely AJ, Jönsson P, Wilton P, Åkerblad AC, Cara J, Ghigo E. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):239-45. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0008>
40. Drost M, Domberg J, Buchfelder M, et al. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):59-68. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-043>
41. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577-89. doi: https://doi.org/10.1007/s40618_017-0614-1
42. Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D, Umpleby AM, Trainer PJ. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2459-63. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2086>
43. Ghigo E, Biller BM, Colao A, Kourides IA, Rajcic N, et al. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(11):924-33. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345774>
44. Chiloiro S, Giampietro A, Visconti F, Rossi L, Donfrancesco F, et al. Glucose metabolism outcomes in acromegaly patients on treatment with pasireotide-LAR or pasireotide-LAR plus Pegvisomant. *Endocrine.* 2021;73(3):658-666. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02711-3>
45. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep.* 2017;17(2):8. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0838-7>
46. Biering H, Saller B, Bauditz J, Pirlisch M, Rudolph B, et al. Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(2):213-20. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02079>
47. Maffei P, Martini C, Pagano C, Sicolo N, Corbetti F. Lipohypertrophy in acromegaly induced by the new growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):310-2. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00017>
48. Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escalá C, Puig-Domingo M, de la Torre NG, et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):535-42. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0705>
49. Rochira V, Zirilli L, Dazzi C, Romano S, Carani C. Clinical and radiological evidence of the recurrence of reversible pegvisomant-related lipohypertrophy at the new site of injection in two women with acromegaly: a case series. *J Med Case Rep.* 2012;6:2. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-2>
50. Buchfelder M, Weigel D, Drost M, Mann K, Saller B, et al. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):27-35. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0910>
51. Doknic M, Stojanovic M, Milicic D, Milicevic M. Medical treatment of acromegaly - When the tumor size matters: A narrative review. *Growth Horm IGF Res.* 2024;78:101608. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2024.101608>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Перепелова Маргарита Александровна**, аспирант [**Margarita A. Perepelova**, MD, postgraduate student];
адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Дм. Ульянова street, 117292 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; eLibrary SPIN: 8950-0673; e-mail: Perepelova.Margarita@endocrincentr.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com
Филькина Екатерина Евгеньевна, клинический ординатор [Ekaterina E. Filkina, clinical resident];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4490-8880>; e-mail: katia.v.e@mail.ru
Пронин Евгений Вячеславович [Evgeny V. Pronin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>; SPIN-код: 5799-7590
Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доцент [Irena A. Ilovayskaya, Doctor of Medical Science, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>; SPIN-код: 7006-5669; e-mail: irena.ilov@yandex.ru
Кукушкина Юлия Александровна [Yulia A. Kukushkina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-0545>; e-mail: ulya_uhanova 95@mail.ru

Михайлова Дарья Сергеевна, ст.н.с. [Daria S. Mikhailova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-8043>; e-mail: d.s.mikhaylova@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н., профессор [Larisa K. Dzeranova, MD, Sc.D., Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranova.lark@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; SPIN-код: 1035-4773

Алексеева Татьяна Марковна [Tatiana M. Alekseeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>; SPIN-код: 2644-4484

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пржиялковская Е.Г., Филькина Е.Е., Перепелова М.А., Пронин Е.В., Иловайская И.А., Кукушкина Ю.А., Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Белая Ж.Е., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Мокрышева Н.Г. Отечественный опыт применения пэгвисоманта при акромегалии (многоцентровое ретроспективное исследование) // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №2. — С. 97-110. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13259>

TO CITE THIS ARTICLE:

Przhyalkovskaya EG, Filkina EE, Perepelova MA, Pronin EV, Ilovayskaya IA, Kukushkina YuA, Mikhailova DS, Dzeranova LK, Pigarova EA, Belya ZhE, Antsiferov MB, Alekseeva TM, Mokrysheva NG. A retrospective multicenter study of pegvisomant use in acromegaly within Russian Federation. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):97-110. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13259>