

ПЭГВИСОМАНТ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ АКРОМЕГАЛИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)



© Л.К. Дзеранова, А.А. Поваляева*, А.А. Романова, Е.Г. Пржиялковская, Е.А. Пигарова, Н.С. Федорова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В данном обзоре приводятся основные результаты клинических исследований и описанный в литературе опыт применения пэгвисоманта – первого препарата из класса антагонистов рецептора соматотропного гормона. Подробно обсуждаются механизм действия препарата, его эффективность в отношении контроля заболевания и влияние на осложнения, информация о нежелательных явлениях, а также приводятся краткие сведения об опыте применения во время беременности. В завершение приводится клиническое наблюдение успешного применения пэгвисоманта при резистентной к стандартному лечению акромегалии. Обсуждение имеющихся литературных данных, результатов клинических исследований и опыта применения в практике позволяет сделать вывод о том, что данный препарат высокоэффективен с точки зрения достижения биохимической ремиссии акромегалии, а также обладает рядом дополнительных ценных свойств: способен улучшать показатели углеводного обмена, повышает качество жизни пациентов и имеет минимальное количество нежелательных явлений. В настоящее время пэгвисомант зарегистрирован в РФ только для использования в монотерапии; возможность назначения препарата в комбинированной терапии с аналогами соматостатина позволит, кроме того, надежно контролировать рост аденомы гипофиза и существенно снизить затраты на лечение за счет уменьшения дозы пэгвисоманта. Указанные особенности препарата делают его весьма актуальным при обсуждении вопросов, связанных с медикаментозной терапией акромегалии, и предполагают хорошую перспективу для использования в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; гормон роста; пэгвисомант; Сомаверт.

PEGVISOMANT AND CURRENT APPROACHES TO THE MEDICAL TREATMENT OF ACROMEGALY (LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT)

© Larisa K. Dzeranova, Alexandra A. Povaliaeva*, Anastasia A. Romanova, Elena G. Przhiyalkovskaya, Ekaterina A. Pigarova, Natalia S. Fedorova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

This review provides the main results of clinical trials and the literature on the experience of using pegvisomant, the first drug from the class of growth hormone receptor antagonists. The mechanism of action of the drug, its effectiveness with respect to disease control and its effect on complications, information on adverse events, and brief information on the experience of use during pregnancy are discussed in detail. In conclusion, a clinical observation of successful use of pegvisomant in resistant to standart treatment acromegaly is given. A discussion of the available literature data, the results of clinical studies and practical experience allows us to conclude that the drug is highly effective in terms of achieving biochemical remission of acromegaly, and also has a number of additional valuable properties: it is capable of improvement of patients' glucose metabolism and quality of life and has a minimal amount of adverse events. Pegvisomant is currently registered in the Russian Federation only for use in monotherapy; the possibility of combination therapy with somatostatin analogues will additionally allow to reliably control the growth of the pituitary adenoma and significantly cut treatment costs by reducing the dose of pegvisomant. These features of the drug make it very relevant when discussing issues related to drug therapy of acromegaly, and suggest a good prospect for use in clinical practice.

KEYWORDS: acromegaly; growth hormone; pegvisomant, Somavert.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях пролиферации соматотрофов (клеток передней доли гипофиза) и гиперсекреции ими гормона роста (ГР) развивается акромегалия [1]; избыток ГР при данном заболевании приводит к таким осложнениям болезни, как разрастание мягких тканей, артериальная гипертензия, сахарный диабет, обструктивное апноэ во сне, артропатии, а также нарушение сердечной функции. Повышенные уровни сывороточного ГР и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) ассоциированы с высокой смертностью от акромегалии, а достижение

пациентами биохимической ремиссии обеспечивает не только значительное уменьшение числа осложнений, но и приближение уровня смертности к показателю, близкому в популяции в целом [2].

Хирургическое лечение акромегалии является методом выбора, однако его эффективность зависит от резектабельности опухоли и квалификации нейрохирурга. В случае если проведение операции невозможно, а также при отсутствии ремиссии после оперативного вмешательства, может быть рекомендовано медикаментозное лечение. Медикаментозной терапией первой линии при отсутствии ремиссии после хирургического лечения



являются аналоги соматостатина длительного действия. Согласно Европейскому консенсусу 2018 г. по терапевтическим исходам при акромегалии, при наличии нарушений углеводного обмена и недостаточном контроле заболевания препаратами первой линии рекомендован переход на пэгвисомант в монотерапии или, при росте опухоли, в комбинации с аналогами соматостатина [3].

Пэгвисомант – препарат для подкожного введения, одобренный для использования в суточных дозах от 10 мг до 30 мг (в Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован только для использования в монотерапии, доступные дозировки – 10, 15 и 20 мг). В литературе имеются сведения об опыте увеличения дозы до 60 мг в сутки, а также о назначении препарата в режимах, предполагающих более редкие инъекции (один или два раза в неделю), однако в связи с отсутствием исследований по безопасности таких режимов использование доз более 30 мг в сутки в настоящее время не рекомендуется в клинической практике. Терапия пэгвисомантом показала высокую эффективность в отношении нормализации уровня ИФР-1 в клинических исследованиях: достигнут биохимический контроль у 90% и более пациентов [4–6]. В условиях «реальной жизни» эта цифра ближе к 60%, что, вероятно, связано с различиями в дозах – используемые в клинической практике дозы, как правило, значительно ниже и редко достигают максимальных: по данным исследования ACROSTUDY, средняя доза пэгвисоманта составила 18 мг в сутки [7]. Согласно данным мировой литературы, использование комбинированной терапии аналогами соматостатина длительного действия и пэгвисомантом обладает рядом важных преимуществ: улучшает чувствительность к инсулину по сравнению с монотерапией аналогами соматостатина длительного действия, уменьшает объем опухолевой ткани в отличие от монотерапии пэгвисомантом и, кроме того, позволяет достичь существенного снижения необходимой дозы пэгвисоманта – до 50%, что приводит к значительному уменьшению затрат на лечение [8, 9].

Механизм действия пэгвисоманта

Пэгвисомант – это генно-инженерный аналог человеческого ГР, который действует как высокоселективный антагонист рецептора ГР [10]. Рецептор ГР должен димеризоваться, чтобы эффективно активировать внутриклеточную передачу сигналов, связанную с рецептором ГР, и димеризация зависит от связывания двух структурно различных областей внутри молекулы ГР (сайт 1 и 2). Пэгвисомант имеет восемь аминокислотных замен. Семь содержатся в области связывания сайта 1 и предназначены для увеличения его аффинности. Одна находится на сайте 2 и включена для снижения сродства. Следовательно, пэгвисомант связывается с рецептором ГР, но не вызывает димеризации и связанной с рецептором ГР трансдукции сигнала [11].

Влияние на инсулинорезистентность и углеводный обмен

ГР повышает уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 в зрелых адипоцитах, тем самым повышая воспалительный потенциал зрелых адипоцитов. Таким образом,

ГР может стимулировать резистентность к инсулину в жировой ткани при активной акромегалии [12]. Устойчивое повышение уровня VEGF вызывает гиперваскуляризацию островков поджелудочной железы, фиброз и воспаление, что приводит к гибели β -клеток и гипергликемии, а также указывает на прямую роль VEGF в нарушении метаболизма глюкозы [13].

На животных моделях показано, что избыток ГР ассоциирован с резистентностью к инсулину. Пациенты с акромегалией также обладают резистентностью к инсулину, в результате чего могут развиваться различные нарушения углеводного обмена. При лечении пэгвисомантом длительностью до 18 мес уровень инсулина в сыворотке натошак снижается примерно на 50%, кроме того, снижается уровень глюкозы в сыворотке натошак [5]. На фоне терапии пэгвисомантом отмечается улучшение чувствительности к инсулину, а также уменьшаются концентрации свободных жирных кислот, однако не отмечено динамики в массе тела [14]. При терапии аналогами соматостатина увеличивается уровень HbA_{1c} , тогда как при терапии пэгвисомантом уровень HbA_{1c} снижается. Распространенность нарушений углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натошак или сахарный диабет) у пациентов с контролируемой акромегалией во время терапии аналогами соматостатина выше, чем у тех, у кого достигнут биохимический контроль заболевания с помощью пэгвисоманта [15]. Кроме того, благодаря улучшению гликемического профиля, на фоне терапии пэгвисомантом появляется возможность уменьшить объем гипогликемической терапии [16]. При переходе с октреотида длительного действия на пэгвисомант у пациентов с диагностированным ранее сахарным диабетом и нарушением гликемии натошак снижаются концентрации глюкозы натошак, что, вероятно, ассоциировано с улучшением функции β -клеток островков поджелудочной железы в результате прекращения ингибирующего действия октреотида длительного действия на секрецию инсулина (соматостатин и его аналоги снижают выделение инсулина как у здоровых людей, так и у пациентов с избытком ГР) [17].

При сравнении получающих терапию пэгвисомантом пациентов с сахарным диабетом и без него отмечена более редкая нормализация уровня ИФР-1 у пациентов с сахарным диабетом, чем у пациентов, не имеющих диабета (64% в группе больных диабетом по сравнению с 75% в группе пациентов, не имеющих диабета). Среднее снижение уровня HbA_{1c} в течение первых 6 мес терапии было значимым только у пациентов, получавших исключительно пэгвисомант ($p < 0,01$), а у пациентов, получавших комбинированную терапию, значения HbA_{1c} существенно не снизились. Таким образом, следует отметить, что больным сахарным диабетом в целом и в особенности пациентам, получающим инсулинотерапию, требуются существенно более высокие дозы пэгвисоманта для нормализации уровня ИФР-1 по сравнению с пациентами, не имеющими диабета [18]. Необходимость использования более высокой дозы пэгвисоманта у гиперинсулинемических больных сахарным диабетом по сравнению с пациентами, не имеющими диабета, может быть объяснена большим числом рецепторов ГР в печени у больных диабетом, что требует более высоких концентраций пэгвисоманта для полной блокады рецепторов [19].

Пэгвисомант и содержание ГР

При введении антагониста рецепторов ГР снижается концентрация ИФР-1 в сыворотке крови, что стимулирует выработку самого ГР [20]. Уровень эндогенного ГР во время терапии пэгвисомантом увеличивается дозозависимым образом, но достигает плато во время длительной терапии стабильной дозой пэгвисоманта, а изменения ИФР-1 коррелируют обратно пропорционально с изменениями уровней пэгвисоманта в сыворотке. Тот факт, что эндогенный уровень ГР в сыворотке достигает плато, обнадеживает с точки зрения безопасности, однако возникает вопрос, может ли вызванное блокадой ГР нарушение механизма регуляции секреции ГР по принципу обратной связи приводить к стимуляции роста аденомы гипофиза? Согласно литературным данным, не установлено связи между прогрессированием опухоли и лечением пэгвисомантом [21, 22].

Помимо нарушений углеводного обмена, к влияющим на отношения ГР и ИФР-1 и способным модулировать ответ на лечение пэгвисомантом параметрам относятся пол и прием пероральных эстрогенов. Женщинам требуется приблизительно на 20% (в среднем на 4,7 мг) более высокая доза пэгвисоманта, чем мужчинам, для достижения одинаковых средних концентраций препарата в плазме. Кроме того, пациентам, получившим лучевую терапию, требовалось в среднем на 3,3 мг/сут меньше пэгвисоманта, чем не имеющим в анамнезе лучевой терапии [23].

«Внепеченочная» акромегалия

Эффект терапии аналогами соматостатина опосредован не только снижением патологической секреции ГР аденомой гипофиза. Аналоги соматостатина также уменьшают концентрацию инсулина в воротной вене, в результате чего в печени снижается плотность рецепторов ГР и уменьшается выработка ИФР-1. Таким образом, печень становится относительно резистентной к ГР, тогда как другие ткани организма все еще подвергаются его избыточному воздействию (рис. 1). [24]. Сохраняющаяся «периферическая», или «внепеченочная», акромегалия может приводить к сохранению клинических проявлений акромегалии и негативно влиять на качество жизни. С помощью специальных опросников (AcroQoL и PASQ) обнаружено, что даже при нормализации уровня ИФР-1 в сыворотке пациенты, получающие терапию аналогами соматостатина, не избавляются в полной мере от симптомов акромегалии, в связи с чем качество жизни остается существенно сниженным. Пэгвисомант показал эффективность в отношении «внепеченочной» акромегалии: после добавления еженедельной инъекции низкой дозы (40 мг) пэгвисоманта у пациентов, достигших биохимического контроля заболевания на терапии аналогами соматостатина, наблюдалось значительное улучшение качества жизни. Примечательно, что эти улучшения не сопровождались дальнейшим значимым снижением уровней ИФР-1 в сыворотке. Это наблюдение поднимает вопрос о том, является ли общий сывороточный ИФР-1 надежным параметром для оценки ремиссии акромегалии [25].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Первое место в структуре смертности пациентов с акромегалией занимают сердечно-сосудистые ослож-

нения. Сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с акромегалией, вероятно, связан с системными осложнениями заболевания, главным образом гипертонией, нарушениями углеводного обмена, апноэ во сне и дислипидемией. При краткосрочном лечении пэгвисомантом масса миокарда левого желудочка снижается вместе с максимальной частотой сердечных сокращений (ЧСС), а при долгосрочной терапии снижается средняя и минимальная ЧСС. Кроме того, пэгвисомант может оказывать благоприятное влияние на нарушения сердечного ритма, наиболее вероятно, путем прямого воздействия на водители ритма и мембраны кальциевых каналов, связывая и блокируя рецепторы ГР, экспрессируемые в проводящей системе сердца [26]. Таким образом, продолжительное лечение пэгвисомантом не обладает аритмогенным действием, снижает ЧСС и массу сердечной мышцы, увеличивает фракцию выброса, что способствует предотвращению развития гипертрофической кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

Известно, что акромегалия ассоциирована с повреждением сосудов, увеличением толщины сосудистой стенки и нарушением функции сосудистой функции. Матриксные металлопротеиназы из вида желатиназ 2-го и 9-го типов (MMP-2 и MMP-9) участвуют в ремоделировании как миокарда, так и сосудистой стенки. MMP-2 преимущественно синтезируются в мезенхимальных клетках, в частности, в клетках гладких мышц сосудов. Миграция клеток гладких мышц сосудов способствует развитию патологических состояний сосудов, включая гиперплазию интимы, которая является маркером эндотелиальной дисфункции. Таким образом, MMP-2 и VEGF вносят вклад в развитие сердечной и эндотелиальной дисфункций, которые ведут к кардиомиопатиям и сосудистым заболеваниям, таким как гипертония. Пациенты с активной фазой акромегалии имеют повышенные уровни MMP-2 и VEGF, которые нормализуются при лечении пэгвисомантом [27].

У пациентов с акромегалией отмечены уменьшение регионарного кровотока в плечевой артерии и увеличение местного сосудистого сопротивления. Исследование периферической микроциркуляции обнаружило значительно меньшее количество и длину капилляров, значительно большее число извитых сосудистых петель и капилляров у пациентов с акромегалией по сравнению со здоровыми субъектами. Изменения в микроциркуляции наблюдались, в том числе, у небольшой группы пациентов, не страдающих диабетом и гипертонией. Увеличение КИМ (комплекса интима-медиа) сонных артерий, а также поток-опосредованное расширение плечевой артерии выявлено как у пациентов с активной фазой болезни, так и у излеченных пациентов с акромегалией по сравнению со здоровыми субъектами. Длительное лечение пэгвисомантом приводило к незначительному снижению толщины стенок сонных артерий и существенному улучшению функции плечевых артерий у пациентов с акромегалией, не восприимчивых к аналогам соматостатина, однако после 18-месячного лечения поток-опосредованное расширение плечевой артерии не нормализовалось, что позволяет предположить, что повреждение сосудов может быть лишь частично обратимым или для полного восстановления требуется более длительный период лечения [28].

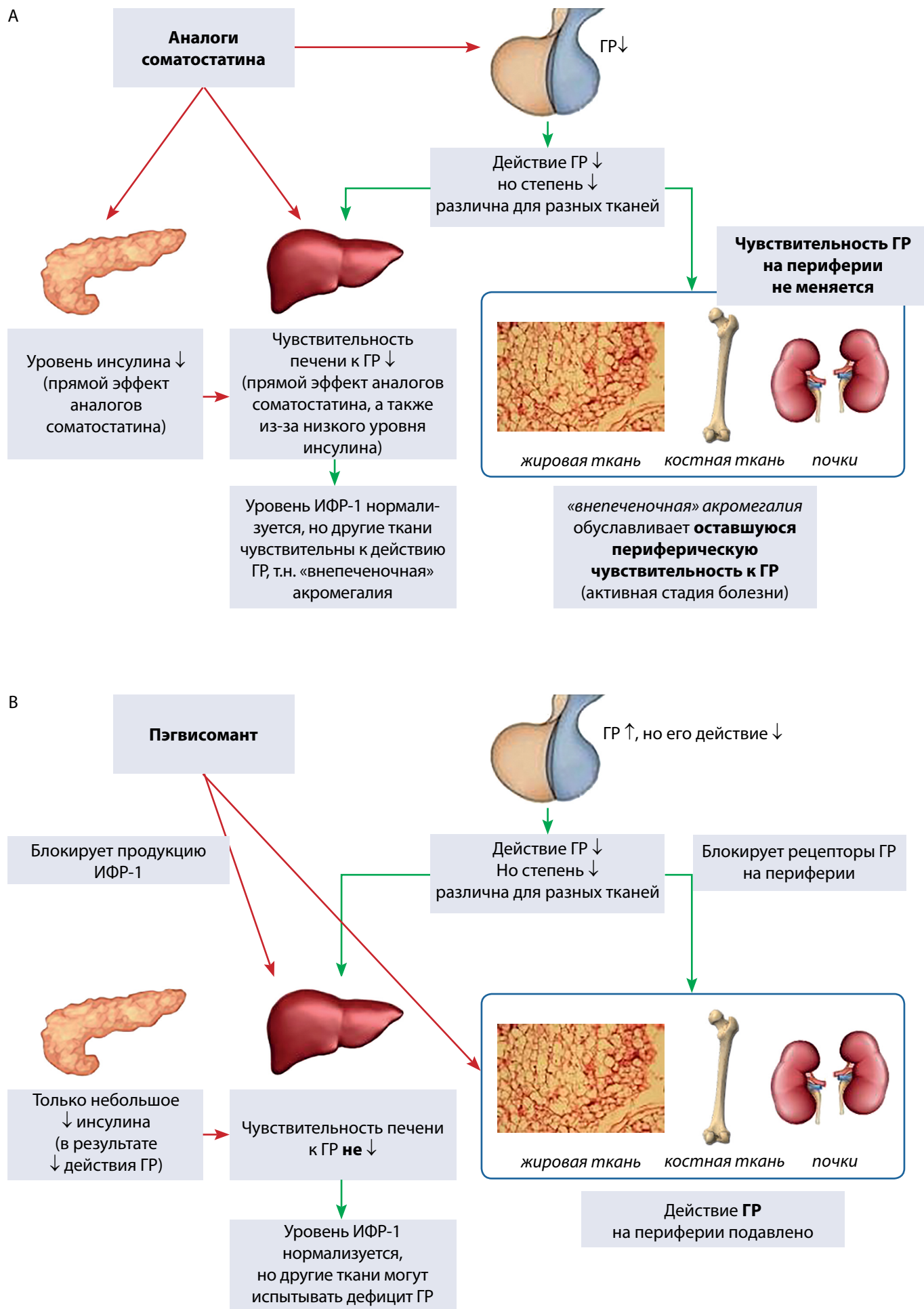


Рис. 1. Эффекты аналогов соматостатина и пэгвисоманта у пациентов с акромегалией (адаптировано из [24])

Безопасность применения пэгвисоманта

При сравнении связанных с лечением неблагоприятных событий во время терапии пэгвисомантом или октреотидом длительного действия были отмечены в основном желудочно-кишечные расстройства (диарея, боль в животе, тошнота). Частота образования камней в желчном пузыре и билиарного сладжа была значительно выше у пациентов, получавших октреотид длительного действия по сравнению с пациентами, получавшими пэгвисомант. Реакции в месте инъекции чаще встречаются при ежедневном введении пэгвисоманта, чем при ежемесячном введении октреотида длительного действия, но эти реакции не требуют прекращения терапии [29].

При терапии пэгвисомантом должна проводиться оценка ферментов печени, в особенности трансаминаз, поскольку у 15% пациентов возникает транзиторное повышение ферментов печени (ТПФП). Наиболее внимательно следует проводить контроль в первый год терапии, так как обычно именно в это время регистрируется ТПФП [9], однако развитие этого состояния, как правило, не требует коррекции доз препаратов [30]. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа имеют в 2,3 раза больший риск развития данного явления; для них также характерно более раннее развитие этого явления. Механизм развития данного эффекта не установлен, но так как больные с сахарным диабетом 2 типа более склонны к нему, можно предположить, что резистентность к инсулину и накопление липидов в печени могут предрасполагать к ТПФП. Пациенты, получавшие лечение более 2 лет, не имели ТПФП, хотя кумулятивная доза препарата была намного выше, чем у пациентов с данным событием. Более высокий риск развития ТПФП имеют лица мужского пола, а также получающие монотерапию пэгвисомантом, имеющие генотип UGT1A1*28 (синдром Жильбера) [31].

В отношении удобства применения между пэгвисомантом и аналогами соматостатина наблюдается значимое отличие в показателях ОСУЛС (опросник степени удовлетворенности лекарственным средством): пэгвисомант оказался менее удобен в использовании для пациентов по сравнению с октреотидом и ланреотидом, что можно объяснить необходимостью ежедневных инъекций [32].

Применение пэгвисоманта во время беременности

В 2007 г. описан первый случай применения пэгвисоманта во время беременности: уровень пэгвисоманта в пуповинной крови и грудном молоке оказался минимальным, близким к диапазону, который можно обнаружить у нелеченых пациентов с акромегалией [33]. Несмотря на то что количество зарегистрированных случаев беременности на фоне воздействия пэгвисоманта невелико, представленные данные не предполагают развития нежелательных явлений при применении пэгвисоманта, влияющих на исход беременности. Использование пэгвисоманта во время беременности не рекомендуется [34].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мы приводим клиническое наблюдение пациентки С., 1987 г.р., у которой отсутствовала ремиссия заболевания

на фоне медикаментозной терапии аналогами соматостатина в максимальной дозе и каберголином после проведения двухкратного хирургического, а также лучевого лечения. Назначение пэгвисоманта в минимальной дозе позволило быстро достичь биохимического контроля, а также эффективно купировать выраженную клиническую симптоматику.

Из анамнеза известно, что с 2007 г. у пациентки отмечались симптомы акромегалии. В 2011 г. по месту жительства установлен диагноз акромегалии: выявлено повышение уровня ИФР-1 до 439,2 нг/мл, ГР до 27,97 нг/мл, при проведении МРТ головного мозга визуализирована макроаденома гипофиза размерами 23×16×21 мм с супра-, инфра-, параселлярным ростом. С 2011 г. пациентка наблюдается в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ; в 2011 г. проведена первая трансназальная аденомэктомия, в послеоперационном периоде с связи с отсутствием полной ремиссии инициирована терапия аналогами соматостатина (октреотид длительного действия 20 мг/28 дней внутримышечно). При контрольном обследовании в 2012 г. данных за наличие остаточной аденоматозной ткани не получено, при этом в связи с отсутствием биохимического контроля (ИФР-1 – 1623 нг/мл) к терапии был добавлен каберголин 1,5 мг в неделю и увеличена доза октреотида длительного действия до 30 мг/28 дней, однако биохимического контроля также не удалось достичь. С 2013 по 2015 г. по социально-экономическим причинам не получала терапию аналогами соматостатина, после чего при обследовании в 2015 г. отмечен продолженный рост аденомы, проведена повторная трансназальная аденомэктомия; в послеоперационном периоде наблюдалось уменьшение выраженности клинической симптоматики, однако биохимический контроль не был достигнут, в связи с чем возобновлена терапия октреотидом длительного действия 30 мг/28 дней с последующим увеличением дозы до 40 мг/28 дней, добавлением к терапии каберголина в дозе 1,5 мг в неделю. На этом фоне в 2018 г. подтверждено отсутствие ремиссии акромегалии: ИФР-1 – 745 нг/мл, по данным МРТ – остаточная опухолевая ткань в турецком седле и кавернозном синусе размерами 8×24×11 мм. В клинической картине на протяжении всего периода заболевания доминировал выраженный цефалгический синдром, резистентный к приему анальгетиков, противосудорожных и психотропных препаратов, с кратковременным эффектом от октреотида короткого действия (до 10 инъекций в сутки).

В октябре 2018 г. проведена лучевая терапия (Кибернож); в постлучевом периоде улучшения самочувствия не отмечала, на фоне выраженного цефалгического синдрома развился острый психоз. С января 2019 г. октреотид был заменен на ланреотид длительного действия 120 мг/28 дней подкожно, однако ремиссии заболевания достигнуто не было. С марта 2019 г. к терапии ланреотидом длительного действия добавлен пэгвисомант в дозе 10 мг в сутки. Через 1 мес после начала терапии отметила значительное улучшение самочувствия – купирование цефалгического синдрома; при лабораторном обследовании и последующем наблюдении подтверждено наступление ремиссии: ИФР-1 от 19.03.2019 г. (перед началом терапии пэгвисомантом) – 398 нг/мл (референсный интервал 82–283), от 16.04.2019 г. – 128 нг/мл,

от 30.10.2019 г. – 295 нг/мл. Переносимость препарата была хорошей: нежелательных явлений пациентка не отмечала, печеночные ферменты сохранялись в пределах нормы. По МРТ при динамическом наблюдении отмечена выраженная положительная динамика размеров опухоли, что, вероятно, обусловлено действием лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пэгвисомант является единственным на сегодняшний день препаратом для медикаментозного лечения акромегалии из класса антагонистов рецепторов ГР. Опубликованные литературные данные, результаты клинических исследований и опыт применения в клинической практике свидетельствуют о том, что данный препарат не только высокоэффективен с точки зрения достижения биохимического контроля акромегалии и, как следствие, предотвращения прогрессирования осложнений заболевания, но и обладает рядом других важных преимуществ: способен улучшать показатели углеводного обмена, повышает качество жизни пациентов и имеет минимальное количество нежелательных явлений. На сегодняшний день пэгвисомант зарегистрирован в РФ только для применения в монотерапии,

при этом данные мировой литературы свидетельствуют о том, что возможность использования препарата в комбинированной терапии с аналогами соматостатина позволит, помимо вышесказанного, надежно контролировать рост аденомы гипофиза и существенно снизить затраты на лечение за счет уменьшения дозы пэгвисоманта. Все эти особенности препарата делают его весьма актуальным при обсуждении вопросов, связанных с медикаментозной терапией акромегалии, и предполагают хорошую перспективу для использования в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2558-2573. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra062453>
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(2):89-95. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0267>
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-561. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>
- Stewart PM. Pegvisomant: an advance in clinical efficacy in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2003;148 Suppl 2:S27-32. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.148s027>
- van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001;358(9295):1754-1759. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06844-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06844-1)
- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1171-1177. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200004203421604>
- van der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, et al. Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1589-1597. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2508>
- Neggess SJ, van der Lely AJ. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21(3):129-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2011.03.004>
- Neggess SJ, de Herder WW, Janssen JA, et al. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):529-533. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0843>
- Goffin V, Bernichtein S, Carriere O, et al. The human growth hormone antagonist B2036 does not interact with the prolactin receptor. *Endocrinology*. 1999;140(8):3853-3856. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.140.8.7047>
- Fuh G, Cunningham BC, Fukunaga R, et al. Rational design of potent antagonists to the human growth hormone receptor. *Science*. 1992;256(5064):1677-1680. doi: <https://doi.org/10.1126/science.256.5064.1677>
- Olarescu NC, Ueland T, Godang K, et al. Inflammatory adipokines contribute to insulin resistance in active acromegaly and respond differently to different treatment modalities. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(1):39-48. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0523>
- Agudo J, Ayuso E, Jimenez V, et al. Vascular endothelial growth factor-mediated islet hypervascularization and inflammation contribute to progressive reduction of beta-cell mass. *Diabetes*. 2012;61(11):2851-2861. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0134>
- Rose DR, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2002;12(6):418-424. doi: [https://doi.org/10.1016/s1096-6374\(02\)00083-7](https://doi.org/10.1016/s1096-6374(02)00083-7)
- Urbani C, Sardella C, Calevro A, et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):99-108. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0032>
- Biagetti B, Obiols G, Valladares S, et al. Abnormalities of carbohydrate metabolism in acromegaly. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(10):442-446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.035>
- Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(6):521-527. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490521>
- Droste 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-13-0438>
- van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(3):325-333. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0867>
- Veldhuis JD. Lowering Total Plasma Insulin-Like Growth Factor I Concentrations by Way of a Novel, Potent, and Selective Growth Hormone (GH) Receptor Antagonist, Pegvisomant (B2036-Peg), Augments the Amplitude of GH Secretory Bursts and Elevates Basal/Nonpulsatile GH Release in Healthy Women and Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3304-3310. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.86.7.3304>

21. Buchfelder M, Weigel D, Droste M, 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>
22. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):E251-259. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1742>
23. 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):190-195. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1412>
24. Neggers SJ, Kopchick JJ, Jorgensen JO, van der Lely AJ. Hypothesis: Extra-hepatic acromegaly: a new paradigm? *Eur J Endocrinol*. 2011;164(1):11-16. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0969>
25. Neggers SJ, van der Lely AJ. Pegvisomant and improvement of quality of life in acromegalic patients. *Horm Res Paediatr*. 2011;76 Suppl 1:102-105. doi: <https://doi.org/10.1159/000329189>
26. Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC, et al. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0596>
27. Paisley AN, O'Callaghan CJ, Lewandowski KC, et al. Reductions of circulating matrix metalloproteinase 2 and vascular endothelial growth factor levels after treatment with pegvisomant in subjects with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4635-4640. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2589>
28. De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G, et al. The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(9):663-670. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346667>
29. Ghigo E, Biller BM, Colao A, et al. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(11):924-933. doi: <https://doi.org/10.3275/6723>
30. Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, et al. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4598-4601. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1234>
31. Bernabeu I, Marazuela M, Lucas T, et al. Pegvisomant-induced liver injury is related to the UGT1A1*28 polymorphism of Gilbert's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2147-2154. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2547>
32. Kepicoglu H, Hatipoglu E, Bulut I, et al. Impact of treatment satisfaction on quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary*. 2014;17(6):557-563. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0544-7>
33. Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, et al. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3374-3377. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0997>
34. van der Lely AJ, Gomez R, Heissler JF, et al. Pregnancy in acromegaly patients treated with pegvisomant. *Endocrine*. 2015;49(3):769-773. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0508-3>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Поваляева Александра Александровна** [Alexandra A. Povaliaeva, MD]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>; eLibrary SPIN: 1970-2811; e-mail: a.petrushkina@yandex.ru

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

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; email: przhialkovskaya.elena@gmail.com

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

Романова Анастасия Александровна [Anastasia A. Romanova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7112-5896>;
e-mail: svetavetikova1535@gmail.com

Федорова Наталья Сергеевна, к.м.н. [Natalia S. Fedorova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9816-5043>;
eLibrary SPIN: 6599-5612; e-mail: fedorova.n.s.12@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Поваляева 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. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12207>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Povaliaeva AA, Romanova AA, Przhialkovskaya EG, Pigarova EA, Fedorova NS. Pegvisomant and current approaches to the medical treatment of acromegaly (literature review and case report). *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):73-79. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12207>