

© Д.В. Реброва, Н.В. Ворохобина, 2024
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2024.2.55-59>

Применение пэгвисоманта в лечении акромегалии

Д.В. Реброва¹, Н.В. Ворохобина²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Pegvisomant in the treatment of acromegaly

D.V. Rebrova¹, N.V. Vorokhobina²

¹ St. Petersburg State University, Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Акромегалия – редкое тяжелое заболевание, характеризующееся избыточной продукцией гормона роста у лиц с закрытыми зонами роста, ассоциированное с рядом коморбидных состояний, высоким уровнем инвалидизации и смертности. Для лечения акромегалии применяются хирургические, лучевые и медикаментозные методы. Появление новых лекарственных препаратов позволяет улучшать результаты лечения акромегалии и уменьшать тяжесть течения ассоциированных заболеваний, что способствует снижению смертности и улучшению качества жизни пациентов. Пэгвисомант является блокатором рецептора гормона роста и на настоящий момент является наиболее эффективным медикаментозным средством для лечения акромегалии. Чаще всего препарат применяется в качестве второй линии терапии пациентов с резистентностью к аналогам соматостатина. Пэгвисомант может являться препаратом выбора для монотерапии пациентов, от которых тяжесть заболевания требует быстрой нормализации уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), а также в случаях отсутствия стабильного течения сахарного диабета в связи с положительным влиянием препарата на углеводный обмен и снижение инсулинорезистентности. Перспективным направлением является комбинированная терапия антагонистами рецепторов гормона роста и аналогами соматостатина в связи с повышением эффективности лечения при сочетанном действии препаратов, особенно в отношении уменьшения опухолевой массы гипофиза, а также со снижением стоимости лечения за счет уменьшения дозировки пэгвисоманта.

Ключевые слова: акромегалия, пэгвисомант, антагонист рецепторов гормона роста, гормон роста, ИФР-1

Для цитирования: Реброва Д.В., Ворохобина Н.В. Применение пэгвисоманта в лечении акромегалии. Фарматека. 2024;31(2):55-59. doi: 10.18565/pharmateca.2024.2.55-59

Acromegaly is a rare severe disease characterized by excess production of growth hormone in individuals with closed growth plates, associated with a number of comorbid conditions, high levels of disability and mortality. Surgical, radiation and drug methods are used to treat acromegaly. The emergence of new drugs makes it possible to improve the results of treatment of acromegaly and reduce the severity of associated diseases, which helps reduce mortality and improve the quality of life of patients. Pegvisomant is a growth hormone receptor blocker and is currently the most effective drug for acromegaly treatment. Most often, the drug is used as a second-line treatment for patients with resistance to somatostatin analogues. Pegvisomant may be the drug of choice for monotherapy in patients in whom the severity of the disease requires rapid normalization of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) level, as well as in cases where diabetes mellitus is not stable due to the positive effect of the drug on carbohydrate metabolism and a decrease in insulin resistance. Combination therapy with growth hormone receptor antagonists and somatostatin analogues is a promising direction due to the increased effectiveness of treatment with the combined action of drugs, especially in terms of reducing the tumor mass of the pituitary gland, as well as reducing the cost of treatment by reducing the dosage of pegvisomant.

Keywords: acromegaly, pegvisomant, growth hormone receptor antagonist, growth hormone, IGF-1

For citations: Rebrova D.V., Vorokhobina N.V. Pegvisomant in the treatment of acromegaly. Farmateka. 2024;31(2):55-59. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2024.2.55-59

Введение

Акромегалия – это редкое тяжелое хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся избыточной продукцией гормона роста у лиц с закрытыми зонами роста. Распространенность акромегалии в среднем составляет 5,9 на 100 тыс. человек [1]. По данным Всероссийского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области,

распространенность акромегалии по обращаемости варьируется в различных регионах Российской Федерации и достигает 8,65 случая на 100 тыс. жителей [2]. Тяжесть состояния обусловлена развитием осложнений, таких как нарушение состояния сердечно-сосудистой, легочной систем, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма [2]. Одним из осложне-

ний акромегалии являются нарушения углеводного обмена, встречающиеся, по данным разных авторов, с частотой от 19 до 56%. Могут быть нарушения толерантности к глюкозе, сахарный диабет СД 2 типа (СД2), что значительно увеличивает риски сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [3].

Основной причиной развития акромегалии (99% случаев) является аденома

гипофиза, развивающаяся из соматотрофных клеток аденогипофиза. В 1% случаев заболевание может быть вызвано избыточной секрецией соматолиберина опухолью гипоталамуса, эктопической секрецией соматотропного гормона (СТГ) нейроэндокринной опухолью [2]. Около 5% случаев акромегалии встречаются в рамках наследственных синдромов, таких как синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го (синдром Вермера) или 4-го типов (комплекс Карни), синдром Мак-Кьюна Олбрайта, синдром семейных изолированных аденом гипофиза (FIPA) [4].

В связи с тем что патогенез образования аденом изучен не до конца, основным методом лечения является оперативное вмешательство с удалением опухоли, что эффективно не более чем у 85% пациентов [2–5]. Второй линией терапии является медикаментозное лечение, включающее аналоги соматостатина, агонисты дофаминовых рецепторов и антагонисты рецепторов гормона роста [6]. Лучевая терапия считается третьей линией в связи с более низким уровнем достижения ремиссии акромегалии, а также высоким риском развития гипопитуитаризма [1, 2].

Медикаментозная терапия назначается при наличии противопоказаний к хирургическому лечению с целью подготовки к операции, а также для достижения биохимического контроля акромегалии при частичном ответе на проведенную аденомэктомию, при рецидиве заболевания [7].

Препаратами первого выбора для монотерапии являются аналоги соматостатина. Однако вероятность нормализации уровней ИФР-1 и СТГ при монотерапии аналогами соматостатина не превышает 55% [3, 8]. Наиболее частыми побочными эффектами препаратов как первого (октреотид, ланретоид), так и второго поколений (пасиретид) являются гипергликемия, требующая назначения сахароснижающей терапии вплоть до инсулинотерапии, а также диарея разной степени тяжести [9, 10]. Ряд исследователей оценивали предикторы чувствительности к терапии аналогами соматостатина: ответ гормона роста и ИФР-1 на острый тест с октреотидом, женский пол, пожилой возраст, гипointенсивный сигнал

новообразования при T2-взвешенном изображении по данным магнито-резонансной томографии (МРТ), высокая экспрессия рецепторов SST2R и гена AIP при иммуногистохимическом исследовании опухоли, низкий индекс Ki-67, густогранулированный паттерн при электронной микроскопии [11, 12].

В случае резистентности аденомы гипофиза к монотерапии агонистами соматостатиновых рецепторов или при развитии выраженных побочных эффектов следующей линией терапии являются препараты антагонистов рецепторов гормона роста (пэгвисомант). Эффективность монотерапии пэгвисомантом выше по сравнению с препаратами первой линии с достижением нормализации уровня ИФР-1, по оценкам различных исследователей, у 70–90% больных [1, 3, 13, 14].

Пэгвисомант представляет собой генно-инженерно модифицированный аналог человеческого гормона роста, являющийся антагонистом его рецепторов. Пэгвисомант предотвращает димеризацию рецептора гормона роста, т.е. процесс, имеющий решающее значение для функционирования данного рецептора на клеточном уровне. Результатом нарушения передачи сигнала внутрь клетки является подавление выработки ИФР-1 [6].

В Российской Федерации в настоящее время препарат зарегистрирован только для использования в качестве монотерапии в дозировках 10, 15 и 20 мг. В литературе имеются экспериментальные данные об опыте увеличения дозы пэгвисоманта до 60 мг в сутки, о возможном введении 1 или 2 раза в неделю, однако в клинической практике чаще всего используется доза не более 30 мг в сутки ежедневно в виде подкожной инъекции [15, 16].

На современном этапе развития фармакологии пэгвисомант является наиболее эффективным средством для медикаментозного биохимического контроля акромегалии [14]. Опубликованные в 2009 г. первые результаты исследования ACROSTUDY продемонстрировали длительную нормализацию уровня ИФР-1 более чем у 70% из 792 пациентов, получавших пэгвисомант в дозе не более 20 мг в сутки. У 31 (4,5%) из 684 больных отмечено уменьшение разме-

ров опухоли, в 3,5% случаев был выявлен рост аденомы, у остальных пациентов размер аденомы гипофиза оставался стабильным [13].

Результаты 10-летнего наблюдения за 2090 больными акромегалией, включенными в исследование ACROSTUDY и получавшими лечение пэгвисомантом, подтвердили нормализацию уровня ИФР-1 в 73% случаев [17]. Смертность пациентов с хорошим ответом на данную терапию не отличалась от таковой в общей популяции [18]. Последующие исследования препарата в реальной клинической практике больниц Бразилии, Аргентины, Франции и Японии продемонстрировали похожие результаты [7, 19–22].

Исследования продемонстрировали улучшение течения коморбидных заболеваний при акромегалии на фоне применения пэгвисоманта. Так, в работе E. Kuhn et al. (2015) у больных акромегалией на фоне терапии антагонистами рецепторов гормона роста в течение 20±16 месяцев выявлено достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка, а также уменьшение массы гипертрофированного миокарда левого желудочка. У пациентов без исходных нарушений подобных изменений отмечено не было [23, 24]. У половины обследованных имело место уменьшение индекса апноэ-гипопноэ, снижение тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне, но эти данные требуют подтверждения на большей выборке пациентов [23, 24]. В одном из рандомизированных исследований оценивалось качество жизни больных акромегалией, которое на терапии пэгвисомантом значительно улучшалось [25]. Интересно, что при переводе с аналогов соматостатина на лечение антагонистами рецепторов гормона роста улучшение качества жизни пациентов не зависело от уровня ИФР-1 [25]. Однако в исследовании реальной клинической практики R. Salvatore et al. (2022) на крупной выборке пациентов с акромегалией значимого улучшения качества жизни пациентов доказано не было [26]. Тем не менее достоверное улучшение симптоматики, согласно стандартизированному опроснику, получено в группе больных СД на фоне лечения пэгвисомантом, причем независимо от уровня ИФР-1 [26].

При прямом сравнительном когортном исследовании применения пэгвисоманта и пасиреотида LAR более 12 месяцев в качестве второй линии медикаментозной терапии акромегалии при резистентности к аналогам соматостатина первого поколения показана большая эффективность антагонистов рецепторов гормона роста с достижением контроля акромегалии в 85,4% случаев против 69,7% при использовании пасиреотида LAR. Положительный результат лечения пэгвисомантом наблюдался даже при уровне ИФР-1 на старте терапии, превысившем верхнюю границу «нормы» более чем в 3 раза, тогда как пасиреотид LAR был малоэффективным при превышении ИФР-1 более чем в 2 раза. Только антагонисты рецепторов гормона роста продемонстрировали эффективность при низкой экспрессии рецепторов SST5 в опухоли, а также у носителей d3-изоформы рецептора гормона роста (d3-pGR) [27]. Ряд исследователей утверждают, что пациенты с d3-pGR на терапии пэгвисомантом достигают целевых уровней ИФР-1 быстрее по сравнению с лицами с полноразмерным рецептором гормона роста и при этом им требуются более низкие дозировки: 22 мг/кг массы тела против 28 мг/кг соответственно [12]. Многие авторы отмечают, что для мониторинга эффективности терапии акромегалии лучше использовать данные одной лаборатории в оценке уровня ИФР-1 в течение всего курса лечения [14].

При медикаментозном лечении гигантских соматотропин-продуцирующих опухолей гипофиза с инвазией в третий желудочек головного мозга отмечен низкий ответ на терапию с прогрессированием заболевания при применении как пэгвисоманта, так и пасиреотида LAR, в связи с чем можно сделать вывод о необходимости проведения хирургического лечения и/или лучевой терапии в подобных случаях [27, 28]. Показано, что у больных акромегалией после лучевой терапии потребность в пэгвисоманте ниже по сравнению с пациентами без облучения аденомы гипофиза в анамнезе, что имеет большое значение с учетом довольно высокой стоимости препарата [12, 14].

Нежелательными явлениями, требующими особого внимания при лече-

нии пэгвисомантом, были нарушения функции печени и липодистрофии в местах инъекции [14, 24]. По результатам длительного мониторинга 2221 больного акромегалией повышение уровня «печеночных» трансаминаз на фоне терапии антагонистами рецепторов гормона роста отмечено менее чем у 5% пациентов, при этом отмена терапии в связи с развитием данного побочного эффекта потребовалась лишь в 0,3% случаев [23]. Важно отметить, что гепатотоксичный побочный эффект (гепатоцеллюлярный и холестатический) характерен как для антагонистов рецепторов гормона роста, так и для аналогов соматостатина, в связи с чем при лечении пациентов с акромегалией необходим контроль функции печени как на монотерапии, так и при комбинированной терапии [3].

В 1,2% случаев лечения антагонистами рецепторов гормона роста развивались липогипертрофические изменения [29]. G. Sesmilo et al. (2014) связали развитие липодистрофий при подкожном применении пэгвисоманта с местным ингибированием липолиза. После отмены терапии у всех пациентов имел место полный регресс данного нежелательного явления [30].

Важным преимуществом лечения акромегалии пэгвисомантом является отсутствие такого побочного эффекта, как гипергликемия, что снижает сопутствующие сердечно-сосудистые риски пациентов по сравнению с терапией препаратами аналогов соматостатина [31]. Кроме того, отмечено положительное влияние пэгвисоманта на чувствительность рецепторов к инсулину, что позволяет сокращать сахароснижающую терапию и добиваться лучшего контроля гликемии у лиц с СД2 [7]. Так, на фоне применения антагонистов рецепторов гормона роста у больных акромегалией с нарушением углеводного обмена получена нормализация уровня гликемии практически у половины пациентов независимо от уровня ИФР-1 [7, 14, 31]. Необходимо учитывать, что лицам с СД требуются более высокие дозы пэгвисоманта по сравнению с пациентами с акромегалией без нарушений углеводного обмена в связи с хронической гиперинсулинемией, которая стимулирует экс-

прессию рецепторов к гормону роста в печени [14].

В недавних исследованиях L. Kasuki et al. (2024) и A. Giampietro et al. (2024) установлены благоприятные факторы, оказывающие влияние на чувствительность к терапии пэгвисомантом, которыми являются мужской пол, возраст старше 40 лет, низкий индекс массы тела, высокие уровни гормона роста и ИФР-1 до начала лечения. Сочетание этих показателей служит предиктором эффективности более низких доз препарата, а соответственно, уменьшения стоимости терапии [32, 33].

Широко обсуждается в литературе возможность комбинированной медикаментозной терапии акромегалии аналогами соматостатина и антагонистами рецепторов гормона роста. По данным мета-анализа 9 проспективных клинических исследований лечения акромегалии у пациентов, которые не достигли нормализации уровня ИФР-1 на монотерапии высокими дозами октреотида, ланреотида или пасиреотида, при добавлении пэгвисоманта биохимический контроль заболевания был достигнут в 66% случаев [3]. Следует уточнить, что данных о комбинированной терапии пасиреотида LAR как аналога соматостатина последнего поколения и пэгвисоманта на настоящий момент довольно мало, т.к. опубликованы в основном единичные или серии клинических случаев [34, 35]. Схожие результаты по эффективности были получены в исследовании Е.В. Пронина и соавт. 43 пациентов после нерадикального удаления опухоли гипофиза с резистентностью к длительному лечению максимальными дозами аналогами соматостатина 1-го поколения. При добавлении к лечению пэгвисоманта в 57% случаев достигнута стойкая биохимическая ремиссия, позволившая снизить дозу и даже отменить первую линию терапии [16]. Необходимо отметить, что часть больных, включенных как в мета-анализ L. Ma et al. (2020), так и в исследование Е.В. Пронина и соавт. (2022), получали пэгвисомант не более 12 недель на момент оценки результатов лечения [3], тогда как в исследованиях была показана наибольшая эффективность терапии антагонистами рецепторов гормона роста при длительности более 2 лет [29].

Можно предположить, что при продолжении лечения пэгвисомантом у пациентов, получавших его лишь короткий промежуток времени, нормализация уровня ИФР-1 будет достигнута еще в большем количестве случаев.

В мета-анализе L. Ma et al. (2020) оценивалось влияние комбинированной терапии на углеводный обмен. Выявлено статистически незначимое снижение уровня гликированного гемоглобина и отсутствие влияния на уровень глюкозы плазмы натощак [3]. Однако авторами оценивались уровни гликемии всех пациентов независимо от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена как проявления акромегалии или вследствие терапии агонистами соматостатина. С одной стороны, можно сделать вывод об отсутствии гипогликемического влияния пэгвисоманта на лиц без сахарного диабета. С другой стороны, подобные результаты позволяют предположить, что у пациентов, резистентных к лечению аналогами соматостатина и с неконтролируемым СД, вариантом выбора будет монотерапия пэгвисомантом с доказанным влиянием на улучшение гликемического профиля. Также по результатам мета-анализа было получено достоверное снижение уровня инсулина плазмы натощак у пациентов на терапии октре-

отидом, ланреотидом или пасиреотидом при добавлении пэгвисоманта [3]. В исследовании S. Chiloiro et al. (2021) при переводе больных акромегалией на вторую линию медикаментозного лечения пасиреотидом LAR в качестве монотерапии и в сочетании с пэгвисомантом получены данные о прогрессировании СД и других нарушений углеводного обмена у 73,5% пациентов первой группы и только у 1 из 6 – второй. При этом улучшение гликемического контроля выявлено только у 3 из 40 обследованных больных. Все три данных пациента получали пэгвисомант, что свидетельствует в пользу доказательства положительного влияния антагонистов рецепторов гормона роста на углеводный обмен, несмотря на малочисленность выборки [34]. Подобное действие на углеводный обмен обуславливается не только улучшением периферической чувствительности к инсулину, но и торможением глюконеогенеза, а также снижением процессов липолиза и уменьшением концентрации свободных жирных кислот в крови в ночное время [36].

Заключение

Пэгвисомант является эффективным медикаментозным средством лечения акромегалии. Препарат представляет собой терапию первого выбора для

пациентов, у которых тяжесть заболевания требует быстрой нормализации уровня ИФР-1, а также в случаях сложного контроля СД. Антагонисты рецепторов гормона роста могут применяться в качестве второй линии терапии у пациентов с резистентностью к аналогам соматостатина. Перспективным направлением является комбинированная терапия антагонистами рецепторов гормона роста и аналогами соматостатина в связи с повышением эффективности сочетанного действия препаратов, особенно в отношении уменьшения опухолевой массы гипофиза, а также возможностью снижения стоимости лечения за счет уменьшения дозировки пэгвисоманта.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность Бахтияровой А.Р. за техническую помощь в подготовке данной статьи.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to A.R. Bakhtiyarova for technical assistance in the preparation of this article.

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

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ogedegbe O.J., Cheema A.Y., Khan M.A., et al. A comprehensive review of four clinical practice guidelines of acromegaly. *Cureus*. 2022;14(9):e28722. Doi: 10.7759/cureus.28722.
- Проект. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Акромегалия. 2024. [Project. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists. Acromegaly. 2024. (In Russ.)]. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_acrom_05.11.2023.pdf
- Ma L., Luo D., Yang T., et al. Combined therapy of somatostatin analogues with pegvisomant for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of prospective studies. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):126. Doi: 10.1186/s12902-020-0545-2.
- Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumors and endocrine organs 4th edition. Geneva: WHO; 2017.
- Katznelson L., Laws E.R., Melmed S., et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51. Doi: 10.1210/jc.2014-2700.
- Sagova I, Mokan M, Payer J, Vanuga P. Pegvisomant in the treatment of acromegaly. *Vnitr Lek*. 2022;68(E-7):17-22. Doi: 10.36290/vnl.2022.101.
- Fleseriu M., Biller B.M.K., Freda P.U., et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1-13. Doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
- Иловайская И.А., Захарова П.А., Метлушко Е.Д. Мониторинг пациентов с акромегалией в условиях реальной клинической практики. *Фарматека*. 2022;29(11-12):53-59. [Ilovayskaya I.A., Zakharova P.A., Metlushko E.D. Monitoring of patients with acromegaly in the real-life clinical practice settings. *Farmateka*. 2022;29(11-12):53-59. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/pharmateca.2022.11-12.53-59.
- Bolanowski M., Kaluzny M., Witek P, Jawiarczyk-Przybyłowska A. Pasireotide – a novel somatostatin receptor ligand after 20 years of use. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):601-20. Doi: 10.1007/s11154-022-09710-3.
- Голоунина О.О., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Беляя Ж.Е. Резистентность к медикаментозному лечению акромегалии и пути ее преодоления. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):150-62. [Golounina O.O., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Belaya Zh.E. Resistance to drug treatment of acromegaly and ways to overcome it. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):150-62. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/omet12710.
- Marques-Pamies M., Gil J., Valassi E., et al. Revisiting the usefulness of the short acute octreotide test to predict treatment outcomes in acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1269787. Doi: 10.3389/fendo.2023.1269787.
- Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(1):3-14. Doi:

- 10.1111/cen.12731.
13. Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(Suppl 1):S19–24. Doi: 10.1530/EJE-09-0322.
14. Giustina A., Arnaldi G., Bogazzi F., et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577–89. Doi: 10.1007/s40618-017-0614-1.
15. Дзеранова Л.К., Поваляева А.А., Романова А.А. и др. Пэгвисомант и современные подходы к медикаментозному лечению акромегалии (обзор литературы и описание клинического случая). *Ожирение и Метаболизм.* 2020;16(4):73–9. [Dzeranova L.K., Povalyeva A.A., Romanova A.A., et al. Pegvisomant and modern approaches to drug treatment of acromegaly (literature review and description of a clinical case). *Obesity and Metabolism.* 2020;16(4):73–9. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/omet12207.
16. Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Анциферов М.Б. Эффективность применения пэгвисоманта для больных акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина 1-й генерации. *Фарматека.* 2022;29(4):60–8. [Pronin E.V., Alekseeva T.M., Antsiferov M.B. The efficacy of pegvisomant in patients with acromegaly resistant to 1st generation somatostatin analogues. *Farmateka.* 2022;29(4):60–8. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/pharmateka.2022.4.60-68.
17. Buchfelder M., van der Lely A.J., Biller B.M.K., et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(6):419–27. Doi: 10.1530/EJE-18-0616.
18. Tritos N.A., Mattsson A.F., Vila G., et al. All-cause mortality in patients with acromegaly treated with pegvisomant: an ACROSTUDY analysis. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(3):285–92. Doi: 10.1530/EJE-19-0794.
19. Kuhn E., Caron P., Delemer B., et al. Pegvisomant in combination or pegvisomant alone after failure of somatostatin analogs in acromegaly patients: an observational French ACROSTUDY cohort study. *Endocrine.* 2021;71(1):158–67. Doi: 10.1007/s12020-020-02501-3.
20. Boguszewski C.L., Huayllas M.K.P., Vilar L., et al. Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(4):328–36. Doi: 10.20945/2359-3997000000159.
21. Basavilbaso N.X.G., Ballarino M.C., Bruera D., et al. Pegvisomant in acromegaly: a multicenter real-life study in Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(4):320–27. Doi: 10.20945/2359-3997000000160.
22. Yamaguchi H., Shimatsu A., Okayama A., Sato T. Long term safety and treatment outcomes of pegvisomant in Japanese patients with acromegaly: results from the post-marketing surveillance. *Endocr J.* 2019;67(2):201–10. Doi: 10.1507/endocrj.E19-0266.
23. Kuhn E., Maione L., Bouchachi A., et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):693–702. Doi: 10.1530/EJE-15-0500.
24. Haberbosch L., Strasburger C.J. Efficacy and Safety of Pegvisomant in the Treatment of Acromegaly. *Arch Med Res.* 2023;54(8):102884. Doi: 10.1016/j.arcmed.2023.102884.
25. Chigo E., Biller B.M., 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):924–33. Doi: 10.1007/BF03345774.
26. Salvatore R., Maffei P., Webb S.M., et al. Patient-reported outcomes in patients with acromegaly treated with pegvisomant in the ACROSTUDY extension: a real-world experience. *Pituitary.* 2022;25:420–32. Doi: 10.1007/s11102-022-01206-2.
27. Chiloiro S., Giampietro A., Mirra F., et al. Pegvisomant and Pasireotide LAR as second line therapy in acromegaly: clinical effectiveness and predictors of response. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(2):217–29. Doi: 10.1530/EJE-20-0767.
28. Lim D.S.T., Flseriu M. Personalized medical treatment of patients with acromegaly: a review. *Endocr Pract.* 2022;28(3):321–32. Doi: 10.1016/j.eprac.2021.12.017.
29. Flseriu M., Fuhrer-Sakel D., van der Lely A.J., et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):525–38. Doi: 10.1530/EJE-21-0239.
30. Sesmilo G., Resmini E., Bernabeu I., et al. Escape and lipodystrophy in acromegaly during pegvisomant therapy, a retrospective multicentre Spanish study. *Clin Endocrinol.* 2014;81:883–90. Doi: 10.1111/cen.12440.
31. Feola T., Cozzolino A., Simonelli I., et al. Pegvisomant Improves glucose metabolism in acromegaly: a meta-analysis of prospective interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2892–902. Doi: 10.1210/jc.2018-02281.
32. Kasuki L., Lamback E., Antunes X., Gadelha M.R. Biomarkers of response to treatment in acromegaly. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism.* 2024;19(1):71–80. Doi: 10.1080/17446651.2023.2293107.
33. Giampietro A., Chiloiro S., Urbani C., et al. Factors associated with disease control failure in acromegaly patients treated with pegvisomant: an ACROSTUDY analysis. *Endocr Connect.* 2024;13(3):e230247. Doi: 10.1530/EC-23-0247.
34. Chiloiro S., Giampietro A., Visconti F., et al. Glucose metabolism outcomes in acromegaly patients on treatment with pasireotide-LAR or pasireotide-LAR plus pegvisomant. *Endocrine.* 2021;73(3):658–66. Doi: 10.1007/s12020-021-02711-3.
35. Chiloiro S., Bianchi A., Giampietro A., et al. Second line treatment of acromegaly: Pasireotide or Pegvisomant? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(6):101684. Doi: 10.1016/j.beem.2022.101684.
36. Higham C.E., Rowles S., Russell-Jones D., et al. Pegvisomant improves sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2459–63. Doi: 10.1210/jc.2008-2086.

Получена / Received: 29.02.2024

Принята в печать / Accepted: 22.03.2024

Автор для связи: Дина Владимировна Реброва, к.м.н., врач-эндокринолог, отделение эндокринной хирургии, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; endocrinology@list.ru

Corresponding author: Dina V. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Department of Endocrine Surgery, Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; endocrinology@list.ru

ORCID / eLibrary SPIN / Author ID:

Д.В. Реброва (Dina V. Rebrova), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>; eLibrary SPIN: 6284-9008; Scopus Author ID: 57195152806; Researcher ID (WOS): AHD-5099-2022; Author ID: 774314

Н.В. Ворохобина (Natalya V. Vorokhobina), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>; eLibrary SPIN: 4062-6409; Author ID: 291621