

# Акромегалія

## Клінічні настанови

### Ендокринологічного товариства (2014 р.)\*

#### Частина 2

*Laurence Katznelson, Edward R. Laws Jr, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch, Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, John A. H. Wass*

*Stanford University School of Medicine (L.K.), Stanford, California 94305; BriCTT and Women's Hospital (E.R.L.), Boston, Massachusetts 02115; Cedars-Sinai Medical Center (S.M.), Los Angeles, California 90048; Northwestern University Feinberg School of Medicine (M.E.M), Chicago, Illinois 60611; Mayo Clinic (M.H.M.), Rochester, Minnesota 55905; Vanderbilt University (A.U.), Nashville, Tennessee 37232; and Oxford Centre Diabetes, Endocrinology, and Metabolism (J.A.H.W.), Churchill Hospital, Oxfordshire OX3 7RP, United Kingdom*

**Мета** полягає в розробці практичних клінічних настанов з акромегалії.

**Учасники.** Цільова група складається з голови, обраного підкомітетом Ендокринологічного товариства з клінічних настанов (Clinical Guidelines Subcommittee, CGS), п'яти експертів у цій галузі і методиста. Автори не отримали корпоративного фінансування або винагороди.

Настанови розроблені у співавторстві з Європейським ендокринологічним товариством.

**Доказова база.** Ці настанови на основі фактичних даних розроблено з використанням принципу GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) — градації рекомендацій, оцінки та експертизи ступеня їх обґрунтованості — для опису як ступеня переконливості рекомендацій, так і якості доказової бази. Цільова група розглянула основне свідчення і два повноважних додаткових систематичних огляди.

**Процес узгодження.** Одна нарада групи, кілька конференц-зв'язків, а також спілкування електронною поштою забезпечили досягнення консенсусу. Комітети та члени Ендокринологічного товариства, Європейського ендокринологічного товариства розглянули проекти цих керівних настанов.

**Висновки.** Використовуючи підхід на основі фактичних даних, ця настанова вирішує важливі клінічні питання, що стосуються визначення та управління акромегалією, зокрема відповідної біохімічної оцінки, терапевтичного алгоритму, як-то використання монотерапії або комбінованої терапії та ведення хворих під час вагітності (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99. — P. 3933–3951).

#### 4.0. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

##### Показання

**4.1.** Ми рекомендуємо трансфеноїдальне хірургічне втручання як первинну терапію в більшості пацієнтів (1⊕⊕⊕⊕).

##### Доказова база

Хірургічний підхід, якому віддають найбільшу перевагу, — це трансфеноїдальний доступ з використанням або операційного мікроскопа, або опе-

раційного ендоскопа разом із мікрохірургічною технікою [55, 124]. Відсутні переконливі докази переваги ендоскопічного підходу перед мікроскопічним щодо частоти коротко- і довгострокової ремісії, рецидивів чи ускладнень. Досвід хірурга, який проводить операції на гіпофізі, — основний чинник, що забезпечує досягнення успішних результатів [80, 131]. Велике значення для досягнення оптимальних результатів має наявність мультидисциплінарної команди.

\*Початок у № 3–4, 2015, с. 48–57.

Успішне хірургічне лікування сприяє швидкому зниженню рівня СТГ і дає змогу дослідити патологічні характеристики пухлинної тканини [102, 135]. Тому ми рекомендуємо хірургічне лікування як первинну терапію в більшості пацієнтів [62, 85].

До післяопераційних ускладнень належить кровотеча, лікворея, менінгіт, дисбаланс натрію і води, а також гіпопітуїтаризм [15, 55, 101, 135]. Основні ускладнення, такі як травми сонної артерії і втрата зору, рідкісні [15]. Унаслідок гіпертрофії структур верхніх дихальних шляхів може бути необхідною фіброоптична інтубація, а також ретельне періопераційне спостереження за дихальними шляхами [99, 135].

Надалі корисно класифікувати патологічну пухлину, зокрема дослідити агресивність пухлини (наприклад, за допомогою індексу Ki-67), наявність інвазії у тверду мозкову оболонку, ступінь грануляції або наявність атипичних клітин [81, 114, 133].

### Результати хірургічного лікування

Якщо операцію виконує хірург із досвідом операцій на гіпофізі, трансфеноїдальна мікрохірургія з використанням мікроскопічної ендоскопічної техніки забезпечує початкову частоту ремісії більше 85 % для мікроаденом і 40–50 % — для макроаденом [55, 67, 124]. Проростання в кавернозний синус указує на пухлину, яка, найімовірніше, хірургічно неоперабельна [101, 106]. Частота п'ятирічних рецидивів захворювання варіює від 2 до 8 % [55, 67, 101].

**4.2.** Ми вважаємо, що питання щодо повторного оперативного втручання можна розглядати в пацієнтів із залишковою інтраселлярною пухлиною після першої операції (2|⊕⊕○○).

### Доказова база

У пацієнта з пролонгацією хвороби після операції повторна операція може бути корисною в разі доступності пухлини (тобто без проникнення її в кавернозний синус). У нещодавньому дослідженні повторна операція була виконана 14 хворим у випадках безуспішності початкової операції [132]. З них у 57 % досягнутий біохімічний контроль. Це свідчить про потенційну роль виконання повторної операції досвідченим хірургом [134].

### Передопераційна медикаментозна терапія

**4.3.** Ми пропонуємо не застосовувати рутинну передопераційну медикаментозну терапію для поліпшення біохімічного контролю після операції (2|⊕⊕○○).

### Доказова база

Три контрольованих проспективних дослідження показали, що за 6 місяців до операції лікування аналогами соматостатину призвело до поліпшення результатів хірургічного лікування в пацієнтів із макроаденомами [16, 78, 123]. Слід зазначити,

що кращі хірургічні результати можуть бути перебільшеними з причини впливу передопераційного прийому аналога соматостатину на післяопераційний рівень ІФР-1 через 12 тижнів. Таким чином, існує необхідність отримання результатів адекватних контрольованих випробувань перед висловленням рекомендацій щодо такого лікування.

**4.4.** Для пацієнтів зі значною товщиною глотки й апное сну або тяжкою серцевою недостатністю ми пропонуємо медикаментозну терапію аналогами соматостатину до операції, щоб зменшити хірургічний ризик від тяжкої супутньої патології (2|⊕○○○).

### Доказова база

Існує підвищений ризик ускладнень анестезії, зокрема труднощів з інтубацією внаслідок набряку м'яких тканин гортані і глотки та голосових зв'язок [63, 122]. Набряки ротоглотки й макроглосія призводять до синдрому апное сну, який може ускладнити перед- і післяопераційний стан пацієнта й відтермінувати екстубацію. Лікування аналогами соматостатину може швидко зменшити набряки м'яких тканин із поліпшенням апное сну і зниженням ускладнень, пов'язаних з інтубацією [45]. Передопераційне лікування аналогами соматостатину можна розглядати в пацієнтів зі значною товщиною глотки й синдромом апное сну.

Зрідка вперше виявлені хворі мають серцеву недостатність із високим серцевим викидом [32]. Пацієнти також мають вищу частоту шлуночкових аритмій [74]. Лікування таких хворих аналогами соматостатину покращує серцеву функцію і може збільшити безпеку анестезії, а отже, його можна розглядати для використання в деяких пацієнтів [53, 74].

### Хірургічна циторедукція

**4.5.** У пацієнта з утворенням, розташованим близько до турецького сідла, з неможливістю провести загальну хірургічну резекцію ми пропонуємо хірургічну циторедукцію, щоб поліпшити подальшу відповідь на медикаментозну терапію (2|⊕⊕○○).

### Доказова база

У пацієнта з макроаденомою з низькою ймовірністю успішного хірургічного лікування у зв'язку з екстраселлярним поширенням, а також за відсутності даних щодо місцевого компресивного мас-ефекту може бути розглянута хірургічна циторедукція для підвищення ефективності подальшого медикаментозного лікування. Хірургічна циторедукція сприятливо впливає на результат і відповідь на лікування аналогом соматостатину [27, 54, 59, 106]. У перспективному дослідженні була покращена відповідь СТГ і ІФР-1 на ланреотид — із 31 до 69 % і з 42 до 89 % відповідно до і після хірургічної циторедукції [59]. Це свідчить про роль хірургічної циторедукції в підвищенні відповіді на медикаментозну терапію, зокрема в пацієнтів із високою активністю хвороби.

### Післяопераційне обстеження

**4.6.** Після хірургічного лікування ми пропонуємо вимірювати рівень ІФР-1 і випадкового СТГ на 12-му тижні або пізніше (2|⊕⊕⊕○). Ми також пропонуємо вимірювати рівень СТГ після навантаження глюкозою в пацієнта із СТГ, рівень якого перевищує 1 мкг/л (2|⊕⊕⊕○).

### Доказова база

Хоча дослідження СТГ може бути виконане вже в першу післяопераційну добу, роль показників СТГ у найближчий післяопераційний період може бути обмежена, тому що підвищені значення можуть відображати хірургічний стрес із нормальною продукцією СТГ соматотрофами [68]. Зниження ІФР-1 більш уповільнене порівняно із СТГ, імовірно, унаслідок характерного напіврозпаду ІФР-зв'язувальних білків. Показники ІФР-1, виміряні на 12-му тижні після операції, справді відображають хірургічну ремісію [41, 43]. Якщо рівень ІФР-1 знизився, але все ще не в нормі, повторне вимірювання рівня ІФР-1 виправдане через варіативність результатів ІФР-1. Показник у сироватці СТГ менше 0,14 мкг/л свідчить про «хірургічну ремісію», а менше 1 мкг/л означає «контроль» і нормалізацію ризику смертності [64].

**4.7.** Ми рекомендуємо проведення візуалізаційних досліджень принаймні через 12 тижнів після операції, щоб переглянути залишки пухлини і прилеглі структури (1|⊕⊕⊕○). Ми пропонуємо МРТ як візуалізаційний метод вибору з подальшим КТ, коли МРТ протипоказана або недоступна (2|⊕⊕○○).

### Доказова база

Післяопераційну візуалізацію слід виконати не раніше ніж через 12 тижнів після операції, щоб розсмокталася губка Gelfoam<sup>1</sup> і відбулося заповнення жиром [33]. Це слугуватиме новим базовим зображенням для подальшої оцінки. У пацієнтів з передопераційним дефектом полів зору необхідно повторно перевіряти поля зору [42]. У деяких пацієнтів випадіння полів зору поступово поліпшуватиметься впродовж 1 року після операції [68].

### Значення й переваги

Нормальні показники ІФР-1 і невизначуваний СТГ достатні для встановлення хірургічної ремісії. Однак якщо СТГ визначається (тобто його вміст становить більше 0,4 мкг/л), важливу інформацію може дати вимірювання СТГ після навантаження глюкозою. Ми визнаємо, що це може вимагати повторного обстеження, яке може бути громіздким, тому для кращої ефективності це дослідження можна проводити одночасно з вимірюванням ІФР-1 під час тесту з пероральним навантаженням глюкозою.

## 5.0. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

**5.1.** Ми рекомендуємо медикаментозну терапію в пацієнта з персистентною хворобою після операції (1|⊕⊕⊕⊕).

**5.2.** У хворого із суттєвими виявами хвороби (тобто від помірних до тяжких ознак і симптомів надлишку СТГ і без місцевого мас-ефекту) ми пропонуємо використовувати або аналог соматостатину, або пегвісомант як вихідну ад'ювантну медикаментозну терапію (2|⊕⊕○○).

**5.3.** У хворого з лише помірним підвищенням у сироватці ІФР-1 і легкими ознаками й симптомами надлишку СТГ ми пропонуємо спробувати агоніст дофаміну, як правило, каберголін, як вихідну ад'ювантну медикаментозну терапію (2|⊕⊕○○).

### Доказова база

Ад'ювантну терапію необхідно проводити у разі, якщо після операції результати біохімічної та клінічної оцінки показують збереження захворювання. Для лікування хвороби слід розпочати медикаментозну терапію.

### Ліганди рецептора соматостатину (аналоги соматостатину)

Доступні два однаково ефективних препарати тривалої дії: октреотид тривалої дії реліз (LAR) для введення внутрішньом'язово і ланреотид депо/аутогель для введення глибоко підшкірно [8, 42, 94, 118]. Зазвичай їх вводять один раз на місяць. Ланреотид депо/аутогель може вводити сам хворий або інша особа [8, 118]. Стандартна початкова доза октреотиду LAR становить 20 мг щомісяця з титруванням дози кожних 3–6 місяців до 10 мг або до 40 мг на місяць. Для ланреотиду депо/аутогель затверджена початкова доза 90 мг щомісяця з титруванням дози до 60 мг або до 120 мг на місяць. Ланреотид депо/аутогель у дозі 120 мг можна вводити з інтервалами до 8 тижнів залежно від біохімічної відповіді [120]. Також можна використовувати октреотид швидкої дії, який вводять під шкіру. Ефективність лікування ґрунтується на вимірюванні в сироватці крові ІФР-1 і СТГ, які слід визначати після 12 тижнів лікування безпосередньо перед наступною дозою. Корисність визначення показників СТГ після пригнічення глюкозою під час лікування аналогами соматостатину не з'ясована і, найімовірніше, відсутня [17].

**Чинники, що визначають чутливість до аналогів соматостатину.** Експресія в тканинах SST 2-го підтипу корелює із чутливістю до аналогів соматостатину, але SST на пухлинній тканині зазвичай не оцінюють [37]. Невеликі пухлини і рівні СТГ і ІФР-1 нижче базових — важливі предиктори відповіді на лікування [9, 52]. За даними аналізу патології, щільно гранульовані пухлини

<sup>1</sup> Губка Gelfoam — це матеріал, який накладається на поверхню, що кровоточить, і використовується як кровоспинний засіб (прим. перекладача).

краще відповідають на лікування аналогом соматостатину, ніж найпоширеніші слабо гранульовані аденоми [65, 84]. На МРТ гіпоінтенсивні Т2-зв'язані зображення пухлини, що корелюють зі щільністю й зернистістю пухлини, можуть свідчити про сприятливу відповідь на аналоги соматостатину [113]. Крім того, ми не рекомендуємо проведення сцинтиграфії рецепторів соматостатину або гострої відповіді СТГ на підшкірні ін'єкції октреотиду як детермінант відповіді на аналог соматостатину, оскільки вони зазвичай не дають користі [107, 108].

**Відповіді на аналоги соматостатину.** Артралгія, гіпергідроз, набряк м'яких тканин і головний біль часто зменшуються завдяки аналогу соматостатину [18]. Аналоги соматостатину можуть забезпечити полегшення головного болю за допомогою прямих механізмів, а не лише внаслідок пригнічення СТГ і зменшення розміру пухлини [73]. Нормалізації ІФР-1 досягають за допомогою аналога соматостатину як у пацієнтів, які не отримували лікування, так і в післяопераційних (приблизно в 17–35 %) [20, 28, 86, 87]. Нещодавній аналіз бази даних щодо акромегалії (Великобританія) показав аналогічну картину [52]. У попередніх дослідженнях, що показали вищу частоту біохімічного контролю, відображено неоднорідність пацієнтів, відмінності в тривалості протоколу й залучення заздалегідь відібраних пацієнтів, із більшою чутливістю СТГ [42]. У 59 % пацієнтів аналог соматостатину зменшує об'єм пухлини більше ніж на 50 % [48], і зменшення розмірів пухлини, як правило, корелює з контролем гормонів [48].

Терапія вищими дозами може збільшувати ефективність [39]. Є повідомлення про кращу ефективність лікування октреотидом LAR в дозах до 60 мг/міс і ланреотидом аутожел до 180 мг/міс. У пацієнтів, які добре реагують на терапію низькими дозами аналогу соматостатину, інтервали в лікуванні можуть бути подовжені [47].

**Побічні ефекти.** Спазми в животі, метеоризм, діарея часті, але зазвичай зменшуються при продовженні лікування. До побічних ефектів належать також періодичні місцеві подразнення шкіри та біль у місці ін'єкції. Менш часте зворотне випадання волосся, рідко буває алопеція. Оскільки аналоги соматостатину можуть пригнічувати як інсулін, так і глюкагон, а також секрецію СТГ, контроль глюкози зазвичай покращується, але зрідка може погіршитися [31].

**5.4.** Ми не пропонуємо рутинне УЗД черевної порожнини, щоб відстежувати жовчнокам'яну хворобу в пацієнта, який отримує аналог соматостатину (2⊕⊕○○). УЗД слід виконувати, якщо пацієнт має ознаки й симптоми жовчнокам'яної хвороби (2⊕⊕○○).

#### Доказова база

Камені в жовчному міхурі й застій жовчі трапляються приблизно у 25 % осіб і зазвичай мають

безсимптомний перебіг. У недавньому дослідженні тільки 4 % пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою мали біохімічні докази холестазу [2]. З огляду на нечасте виникнення симптоматичної хвороби жовчного міхура УЗД жовчного міхура не вважається необхідним. Симптоми обструкції жовчного міхура можуть виникнути після припинення лікування аналогом соматостатину [104].

#### Примітки

Пасіреотид – новий аналог соматостатину, що має сильніше зв'язування з більшою кількістю SST, у третій фазі випробування показав нормалізацію рівня ІФР-1 в 35 % пацієнтів [28]. Крім побічних ефектів, аналогічних до побічних ефектів октреотиду й ланреотиду, дія пасіреотиду асоційована з гіперглікемією в 57 % суб'єктів [28]. Нещодавно також був розроблений пероральний октреотид, який протестували на здорових добровольцях [127]. Тривають дослідження ефективності перорального октреотиду в лікуванні акромегалії.

#### Пегвісомант

Пегвісомант, антагоніст рецепторів СТГ людини, конкурує з ендогенним СТГ для зв'язування на його рецепторі і блокує периферичне утворення ІФР-1 [24, 66, 93]. Антагоніст не націлений на пухлини гіпофіза, які секретують СТГ, і гіперсекреція СТГ зберігається протягом періоду введення препарату [61].

Пегвісомант вводять підшкірно щодня в дозі 10, 15 або 20 мг. В основних дослідженнях дозозалежної нормалізації рівня ІФР-1 було досягнуто майже у 95 % пацієнтів, які отримували до 40 мг препарату на добу [125, 130]. У нещодавно опублікованому дослідженні за участю 1288 пацієнтів контролю ІФР-1 було досягнуто у 63 % хворих [129]. Ці розбіжності в ефективності, імовірно, відображають проблеми, що виникають у «реальному житті» з порушенням комплаєнтності, а також неадекватним підбором дози, порівняно з контрольованим середовищем під час клінічного випробування. Останні випробування показують ефективність використання препарату в дозуванні один або два рази на тиждень, хоча до такого способу в основному вдаються, коли пегвісомант поєднується з аналогом соматостатину (див. 5.7) [96]. Як ефективний біомаркер ефективності препарату рекомендують використовувати вимірювання ІФР-1. Вимірювання вмісту СТГ не варто застосовувати як показник ефективності пегвісоманту, тому що гіперсекреція СТГ зберігається і тому, що пегвісомант впливає на результат аналізів СТГ. Оскільки пегвісомант сприятливо впливає на глікемічний контроль, цей препарат може бути корисним за наявності у хворого з акромегалією супутнього цукрового діабету [3].

**5.5.** Ми пропонуємо серійні зображення за допомогою сканування МРТ, щоб оцінити розмір пухлини в пацієнта, який отримує пегвісомант (2⊕⊕○○).

#### Доказова база

Зростання пухлини може відбуватися в 3–5 % пацієнтів, але не з'ясовано, чи це природний перебіг пухлини, чи наслідок зменшення негативного зворотного зв'язку при низьких рівнях ІФР-1 [22, 46]. Оскільки пегвісомант не пригнічує пухлини, ми пропонуємо проводити періодичні візуалізаційні дослідження на 6-му і 12-му місяцях від початку лікування [79]. Якщо за 1 рік не відбулося зміни розміру пухлини, надалі варто проводити візуалізаційні дослідження щорічно. У пацієнта з великою пухлиною впритул до зорового перехреста й життєво важливих центральних структур ми припускаємо розглянути альтернативну медикаментозну терапію, орієнтовану на пухлинну [14].

#### Побічні ефекти

Побічні реакції в місцях ін'єкцій були зареєстровані у 2,2 % пацієнтів, зокрема локальний дискомфорт, зворотна ліпогіпертрофія або ліпоатрофія [12].

**5.6.** Ми пропонуємо моніторинг функції печінки щомісяця протягом перших 6 місяців, а потім кожних 6 місяців у пацієнта, який отримує пегвісомант, із припиненням прийому пегвісоманта, якщо трансамінази підвищуються більше ніж утричі (2⊕⊕○○).

#### Доказова база

У німецькому обсерваційному дослідженні показано, що призначення пегвісоманту асоціюється з підвищенням рівня печінкових ферментів у 9 % пацієнтів [121]. У нещодавньому обсерваційному дослідженні за участю 1178 пацієнтів обстеження показали, що 30 (2,5 %) осіб мали більше ніж утричі вищу від нормального рівня активність аспартатамінотрансферази або аланінамінотрансферази [129]. На підставі цих даних слід проводити послідовний моніторинг функції печінки з розглядом питання щодо припинення прийому пегвісоманту, якщо функціональні проби печінки втричі перевищуватимуть нормальні показники. В одному дослідженні наявність синдрому Жильбера з генотипу UGT1A1\*28 виявилася предиктором збільшеної гепатотоксичності, спричиненої пегвісомантом [7], хоча інше дослідження не підтвердило цього висновку [38].

#### Доказова база

**Допамін агоністів.** Метааналіз показав, що приблизно у 30 % пацієнтів біохімічний контроль досягається за допомогою каберголіну [119]. Каберголін, найімовірніше, може бути корисним у пацієнтів лише з помірним збільшенням рівня

СТГ і ІФР-1 із супутньою гіперпролактинемією або без неї [1]. Незважаючи на початкову ефективність каберголіну, відповідь на нього із часом може зменшуватися. В одному дослідженні було показано, що тільки у 21 % осіб хвороба була контрольованою після 18 місяців призначення каберголіну [44]. Отже, каберголін, імовірно, має обмежену ефективність. До побічних ефектів належать шлунково-кишкові розлади, закладеність носа, втома, ортостатична гіпотензія та головний біль. Аномалії серцевих клапанів виникають у пацієнтів із хворобою Паркінсона, які приймають великі дози каберголіну, але в більшості досліджень не спостерігалися в пацієнтів із пролактиномами на тлі звичайних доз ( $\leq 2,0$  мг на тиждень) [128]. Одне дослідження 42 пацієнтів з акромегалією, які отримували каберголін у середньому 35 місяців, не показало підвищеного ризику прогресування аномалій клапанів [77].

#### Значення й переваги

Відсутній чіткий консенсус щодо частоти моніторингу клапанів серця в пацієнтів, які лікуються каберголіном. Для контролю за патологією клапанів серця може бути доцільним проведення початкової ехокардіографії з подальшим періодичним повторенням, якщо використовуються дози більше 2 мг на тиждень, але за даними доступної літератури неможливо дати чітких рекомендацій.

#### Комбінована терапія

Комбінована медикаментозна терапія може поліпшити ефективність, зменшити побічні ефекти, пов'язані з окремими препаратами, знизити частоту ін'єкцій і загальну дозу препарату і, можливо, заощадити кошти та поліпшити комплаєнтність під час тривалого лікування [97].

**5.7.** Ми пропонуємо додавати до лікування пегвісомант або каберголін пацієнтові з неадекватною відповіддю на аналог соматостатину (2⊕⊕○○).

#### Доказова база

*Комбінація аналога соматостатину й пегвісоманту*

У дослідженнях за участю пацієнтів із частково контрольованою хворобою (неповна нормалізація СТГ/ІФР-1), незважаючи на високі дози аналогу соматостатину, додавання пегвісоманту [58, 96, 126] в середній дозі 60 мг на тиждень (у діапазоні доз 20–200 мг на тиждень з уведенням 1–2 ін'єкцій на тиждень) сприяло нормалізації ІФР-1 у 95 % хворих [97]. Якість життя й контроль розміру пухлини можуть бути поліпшені [97, 98]. Водночас ризик транзиторного підвищення трансаміназ виявлено у 27 % хворих, які отримували комбінацію аналогу соматостатину й пегвісоманту [97].

*Комбінація аналога соматостатину й каберголіну*

У разі поєднання каберголіну з аналогом соматостатину рівень ІФР-1 нормалізувався в

42–60 % пацієнтів, а рівня СТГ менше 2,5 мкг/л було досягнуто у 21–71 % пацієнтів, у яких неможливо було досягти нормалізації тільки аналогом соматостатину [98, 119]. Отже, каберголін може бути доданий до аналога соматостатину, особливо якщо рівні СТГ/ІФР-1 помірно підвищені.

#### *Комбінація пегвісоманту й каберголіну*

У проспективному дослідженні за участю 24 пацієнтів з акромегалією каберголін у дозі 0,5 мг на добу нормалізував рівень ІФР-1 в 11 % хворих, у той час як додавання пегвісоманту (10 мг щодня) нормалізувало ІФР-1 у 68 % пацієнтів, а подальше припинення прийому каберголіну знизило кількість контрольованих хворих до 26 % [51]. У ретроспективному дослідженні 14 пацієнтів з акромегалією, в яких не вдалося досягнути контролю аналогами соматостатину, були переведені на пегвісомант у дозі 10–30 мг/добу, але рівень ІФР-1 був постійно високим. Додавання каберголіну в кінцевій дозі ( $1,5 \pm 0,7$ ) мг на тиждень знизило ІФР-1 на ( $18 \pm 27,2$ ) % і зумовило нормалізацію ІФР-1 у 28 % хворих [6]. Це свідчить про те, що в деяких пацієнтів поєднання пегвісоманту й каберголіну може бути корисним.

**5.8.** Ми пропонуємо використовувати аналог соматостатину як первинну терапію в пацієнта, який не може бути вилікуваний хірургічним шляхом, має велику інвазію в кавернозний синус, не має здавлювання зорового перехреста або є поганим кандидатом для хірургічного лікування (2|⊕⊕⊕○).

#### **Доказова база**

Пацієнтові з макроаденомою та екстраселярним її поширенням, але без симптомів мас-ефекту, після операції часто необхідна додаткова терапія, оскільки повна резекція неможлива. Призначення соматостатину як первинної терапії було пов'язане з досягненням біохімічного контролю якнайбільше у 70 % пацієнтів, хоча наступні дослідження показали нижчу біохімічну ефективність [31]. Зменшення розмірів пухлини на 50 % було виявлено приблизно у 59 % пацієнтів після введення аналога соматостатину, що корелює з біохімічною відповіддю [29]. Таким чином, первинна медикаментозна терапія аналогом соматостатину може бути корисною в пацієнтів із первинним екстраселярним розташуванням пухлини, наприклад, у кавернозному синусі, яка не може бути видалена хірургічним шляхом.

#### **Значення й переваги**

Ми рекомендуємо первинну медикаментозну терапію для пацієнтів, які занадто хворі для операції або не бажають проводити хірургічне лікування. Під час вибору відповідної терапії пацієнт і лікар можуть брати до уваги фінансові міркування.

## **6.0. ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ (RT)/СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОТЕРАПІЯ (СРТ)**

**6.1.** Ми пропонуємо застосовувати променевию терапію (RT), якщо встановлено залишкову масу пухлини після операції і якщо медикаментозна терапія недоступна, невдала або не сприймається (2|⊕⊕○○).

**6.2.** Ми пропонуємо в пацієнтів з акромегалією застосовувати стереотаксичну радіотерапію (СРТ), а не звичайну RT, якщо метод не недоступний, існує значна залишкова пухлина або пухлина розташована дуже близько до зорових нервів, що призводить до впливу понад 8 Гр (2|⊕⊕○○).

**6.3.** Для контролю ефективності RT ми рекомендуємо щорічно оцінювати СТГ/ІФР-1 після відміни ліків (1|⊕⊕⊕○).

#### **Доказова база**

RT зазвичай вважають допоміжною терапією в пацієнта, в якого неможливо досягти контролю після операції та медикаментозної терапії, а не первинною терапією [21, 82, 83]. RT можна розглядати навіть у разі агресивної пухлини, зокрема й за наявності інтенсивного фарбування Ki-67, хоча щодо цього відсутні будь-які дослідження [21]. Перевага RT полягає в тому, що вона може зумовити біохімічний контроль, тим самим зменшуючи необхідність безперервного медикаментозного лікування [82, 92]. Проте досягнення повного терапевтичного ефекту може тривати багато років, крім того, у частини хворих RT може мати обмежену відповідь [56, 89]. Отже, медикаментозна терапія потрібна в очікуванні відповіді на RT. Після RT ми рекомендуємо періодично здійснювати відміну медикаментозної терапії на 1–3-му місяці (залежно від конкретного препарату) для повторного оцінювання рівнів СТГ і ІФР-1.

У хворих, які спостерігаються впродовж 15 років після СРТ, ремісію зареєстровано у 10–60 % випадків [23, 72, 110, 111]. СРТ охоплює низку модифікацій: гамма-ніж, кібер-ніж і лінійний прискорювач, кожен з яких постачає високоенергетичні фотони. Протонний промінь, який використовує протонні частинки, також застосовують у межах СРТ. Тому СРТ може бути застосована у вигляді одноразової дози (як за допомогою гамма-ножа) або невеликими фракціями. Розглядаючи можливість використання СРТ, важливо визначити відстань пухлини від зорового апарату, тому що необхідно обмежити вплив на зоровий перехрест менше 8 Гр, щоб зменшити пошкодження перехреста [116]. Хоча загальна ефективність СРТ може бути подібною до звичайної RT, час до настання ремісії може бути коротшим після СРТ [72]. Крім того, СРТ може бути привабливішою для пацієнтів, ніж звичайна RT, тому що в цьому разі тривалість лікування коротша.

**6.4.** Ми рекомендуємо щорічне гормональне обстеження пацієнтів після радіотерапії на гіпопітуїтаризм та інші віддалені радіаційні ефекти (1|⊕⊕⊕⊕).

#### Доказова база

Гіпопітуїтаризм виникає в більше ніж 50 % пацієнтів протягом 5–10 років, а з часом його поширеність зростає [4, 10, 89, 112]. Поширеність гіпопітуїтаризму після СРТ виглядає такою ж, як після звичайної RT [11, 57, 112]. Ризик цереброваскулярних захворювань у пацієнтів з акромегалією вищий після простої RT [88]. До ускладнень після простої RT у пацієнтів із пухлинами гіпофіза належать радіаційно-індуковані пошкодження черепних нервів, вторинні пухлини, променеві некрози й когнітивні розлади [34, 90, 100, 105, 117]. Променеві некрози — рідкісне ускладнення після СРТ з гамма-ножем [71]. Існувало припущення, що аналоги соматостатину можуть обмежувати ефективність RT, хоча цей висновок був заснований на нерандомізованих і ретроспективних дослідженнях і був спростований наступними дослідженнями [23, 70, 109]. Відповідно, немає жодних підстав для відмови від аналогів соматостатину під час КТ.

## 7.0. ОСОБЛИВІ ОБСТАВИНИ

### Гігантизм

**7.1.** У хворих із рідкісними виявами гігантизму ми рекомендуємо стандартні підходи до нормалізації гіперсекреції СТГ і ІФР-1, як описано в інших пунктах цих клінічних настанов (1|⊕⊕⊕⊕).

#### Доказова база

Гігантизм зумовлений дуже рідкісними спорадичними або сімейними аденомами, які секретують СТГ й виникають у дитинстві або в період статевого дозрівання [36]. Гіперсекреція СТГ відбувається до закриття епіфізарних зон росту, що призводить до надмірного лінійного росту й фенотипових особливостей гігантизму внаслідок підвищених рівнів СТГ і ІФР-1 [36]. Ці патологічні ефекти надлишку СТГ і ІФР-1 на тканини скелета значною мірою незворотні. Лікування цих пацієнтів має бути спрямоване на досягнення швидкого і стійкого зменшення гормональної гіперсекреції, а також резекцію, абляцію або контроль маси пухлини гіпофіза.

Оскільки гігантизм у край рідкісний, рекомендації з лікування ґрунтуються на фактичних даних тільки невеликих неконтрольованих поодиноких або серійних звітах. Ці пухлини завжди великі, як правило, інвазивні й часто асоціюються з плюригормональною гіперсекрецією (особливо пролактину). Відповідно, підходи до їх ведення передбачають комбіноване лікування, і може знадобитися все — більше ніж одна хірургічна процедура, комбінована медикаментозна терапія, а також RT. Хірургічне втручання — це терапія першої лінії,

хоча часто потрібна ад'ювантна терапія. Успішною є медикаментозна терапія октреотидом LAR [76], як і застосування пегвісоманту у хворих, резистентних до лікування аналогом соматостатину, для контролю соматичних ускладнень і швидкості росту [49, 95, 115].

### Вагітність

**7.2.** Ми пропонуємо припинити прийом препаратів аналога соматостатину тривалої дії та пегвісоманту приблизно за 2 місяці до спроби зачати з використанням за необхідності октреотиду короткої дії до зачаття (2|⊕⊕⊕⊕).

**7.3.** Під час вагітності ми рекомендуємо утримуватися від медикаментозної терапії акромегалії і вдаватися до неї лише для контролю над пухлиною та головним болем (1|⊕⊕⊕⊕).

**7.4.** Під час вагітності ми пропонуємо проведення серійних досліджень полів зору в пацієнтів з макроаденомами (2|⊕⊕⊕⊕).

**7.5.** Ми не пропонуємо моніторинг рівнів СТГ та/або ІФР-1 під час вагітності (2|⊕⊕⊕⊕).

#### Доказова база

У пацієток з акромегалією, які мають автономну секрецію СТГ і завагітніли, нормальні гіпофізарні, а також плацентарні форми СТГ зберігаються в крові [5], і звичайні аналізи не в змозі відрізнити ці форми [40]. Варіант СТГ біологічно активний, стимулює вироблення ІФР-1 і може підвищити його рівень вище від нормального вікового діапазону [35, 40]. Таким чином, у вагітних існує обмеження щодо моніторингу в сироватці показників СТГ або ІФР-1.

Для хворої з акромегалією, яка завагітніла, є побоювання щодо можливого стимуляційного впливу вагітності на розмір соматотрофів пухлини, впливу надлишку СТГ на матір та безпеки лікарських препаратів, які застосовуються для лікування акромегалії [26]. У чотирьох вагітних пацієток було описано ріст пухлини і крововиливи, у тому числі в пацієток, які прогресивно втрачали поля зору [30, 31, 60, 69, 103]. Отже, у хворих з акромегалією з макроаденомами необхідний клінічний контроль у разі головного болю й симптомів розладів зору.

З причини СТГ-індукованої інсулінорезистентності в пацієток з акромегалією ризик гестаційного діабету дещо вищий [19]. Ризик гестаційної гіпертензії також незначно збільшений [19]. Натомість серцева патологія не виявилася проблемою у вагітних жінок з акромегалією [19, 25, 26, 30].

Медикаментозну терапію слід розглядати в разі погіршення головного болю та/або ознак росту пухлини [50]. У звітах щодо майже 800 пацієток із пролактиномами було показано, що каберголін безпечний для плода, який розвивається [91]; це зменшує занепокоєння щодо його застосування в пацієток з акромегалією. Зареєстровано менше 50 вагітних пацієток, які отримували лікування аналогами

соматостатину в момент зачаття; жодних аномалій у їхніх дітей не виявлено [19, 25, 26, 75]. Проте повідомляють про зниження кровотоку в матковій артерії внаслідок застосування октреотиду короткої дії [75], і в одного плода виявили затримку внутрішньоутробного росту, який відповів на нижчу дозу октреотиду LAR [19]. Октреотид зв'язується з рецепторами соматостатину в плаценті і проникає через плаценту [75], а отже, може впливати на розвиток фетальних тканин, у яких багато рецепторів соматостатину, особливо в головному мозку. Через обмежені дані щодо задокументованої безпеки ми рекомендуємо припинити вживання депо-форм соматостатину тривалої дії, якщо планується вагітність, і використовувати контрацепцію, коли вводяться ці препара-

ти. В очікуванні зачаття для контролю хвороби можна застосовувати октреотид короткої дії для підшкірних ін'єкцій. Враховуючи тривалий перебіг хвороби в більшості пацієнтів з акромегалією, переривання медикаментозної терапії на 9–12 місяців не має особливо негативно вплинути на довгостроковий результат. Водночас ці препарати можуть стримувати ріст пухлини, а в разі збільшення пухлин під час вагітності може бути виправдане повторне лікування ними на відміну від оперативного лікування. Пегвісомант, антагоніст СТГ, був призначений двом пацієнткам з акромегалією під час вагітності без негативних наслідків [13, 26], але його безпеку все ще не встановлено, і ми рекомендуємо не застосовувати його під час вагітності.

## ЛІТЕРАТУРА

- Abs R., Verhelst J., Maiter D. et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — 83. — P. 374–378.
- Attanasio R., Mainolfi A., Grimaldi F. et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients // *J. Endocrinol. Invest.* — 2008. — 31. — P. 704–710.
- Barkan A.L., Burman P., Clemmons D.R. et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 5684–5691.
- Barrandé G., Pittino-Lungo M., Coste J. et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 3779–3785.
- Beckers A., Stevenaert A., Foidart J.M. et al. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — 71. — P. 725–731.
- Bernabeu I., Alvarez-Escolá C., Paniagua A.E. et al. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly // *Pituitary.* — 2013. — 16. — P. 101–108.
- 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. — P. 2147–2154.
- Bevan J.S., Newell-Price J., Wass J.A. et al. Home administration of lanreotide autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2008. — 68. — P. 343–349.
- Bhayana S., Booth G.L., Asa S.L. et al. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 6290–6295.
- Biermasz N.R., Dulken H.V., Roelfsema F. Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2000. — 53. — P. 321–327.
- Biermasz N.R., van Dulken H., Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 2476–2482.
- Bonert V.S., Kennedy L., Petersenn S. et al. Lipodystrophy in patients with acromegaly receiving pegvisomant // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 3515–3518.
- Brian S.R., Bidlingmaier M., Wajnrach M.P. et al. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 3374–3377.
- Buhk J.H., Jung S., Psychogios M.N. et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 552–558.
- Cappabianca P., Cavallo L.M., Colao A., de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transphenoidal approach for pituitary adenomas // *J. Neurosurg.* — 2002. — 97. — P. 293–298.
- Carlsen S.M., Lund-Johansen M., Schreiner T. et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 2984–2990.
- Carmichael J.D., Bonert V.S., Mirocha J.M., Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 523–527.
- Caron P., Bex M., Cullen D.R. et al. One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide autogel // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2004. — 60. — P. 734–740.
- Caron P., Broussaud S., Bertherat J. et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 4680–4687.
- Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S. et al. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99. — P. 1282–1290.
- Castinetti F., Morange I., Dufour H. et al. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly // *Pituitary.* — 2009. — 12. — P. 3–10.
- Castinetti F., Nagai M., Morange I. et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 3400–3407.
- Castinetti F., Taieb D., Kuhn J.M. et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 4483–4488.
- Chen W.Y., Wight D.C., Wagner T.E., Kopchick J.J. Expression of a mutated bovine growth hormone gene suppresses growth of transgenic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1990. — 87. — P. 5061–5065.
- Cheng S., Grasso L., Martinez-Orozco J.A. et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2012. — 76. — P. 264–271.
- Cheng V., Faiman C., Kennedy L. et al. Pregnancy and acromegaly: a review // *Pituitary.* — 2012. — 15. — P. 59–63.
- Colao A., Attanasio R., Pivonello R. et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 85–92.
- Colao A., Bronstein M.D., Freda P. et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99. — P. 791–799.
- Colao A., Pivonello R., Auriemma R.S. et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 2112–2118.
- Cozzi R., Attanasio R., Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 155. — P. 279–284.
- Cozzi R., Montini M., Attanasio R. et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 1397–1403.
- Damjanovic S.S., Neskovic A.N., Petakov M.S. et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly // *Am. J. Med.* — 2002. — 112. — P. 610–616.
- Dina T.S., Feaster S.H., Laws E.R. Jr, Davis D.O. MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transphenoidal resection // *Am. J. Neuroradiol.* — 1993. — 14. — P. 763–769.
- Erfurth E.M., Bülow B., Mikoczy Z. et al. Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary tumour? // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2001. — 55. — P. 613–616.
- Eriksson L., Frankenne F., Edén S. et al. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy-lack of pulsatility for the secretion of the placental variant // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989. — 96. — P. 949–953.
- Eugster E.A., Pescovitz O.H. Gigantism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84. — P. 4379–4384.

37. Ezzat S., Kontogeorgos G., Redelmeier D.A. et al. In vivo responsiveness of morphological variants of growth hormone-producing pituitary adenomas to octreotide // *Eur. J. Endocrinol.* — 1995. — 133. — P. 686–690.
38. Filopanti M., Barbieri A.M., Mantovani G. et al. Role of UGT1A1 and ADH gene polymorphisms in pegvisomant-induced liver toxicity in acromegalic patients // *Eur. J. Endocrinol.* — 2014. — 170. — P. 247–254.
39. Fleseriu M. Clinical efficacy and safety results for dose escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review // *Pituitary.* — 2011. — 14. — P. 184–193.
40. Frankenne F., Closset J., Gomez F. The physiology of growth hormones (GH) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — 66. — P. 1171–1980.
41. Freda P.U. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2009. — 71. — P. 166–170.
42. Freda P.U., Katznelson L., van der Lely A.J. et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 4465–4473.
43. Freda P.U., Nuruzzaman A.T., Reyes C.M. et al. Significance of «abnormal» nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 495–500.
44. Freda P.U., Reyes C.M., Nuruzzaman A.T. et al. Cabergoline therapy of growth hormone & growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors // *Pituitary.* — 2004. — 7. — P. 21–30.
45. Friedel M.E., Johnston D.R., Singhal S. et al. Airway management and perioperative concerns in acromegaly patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary tumors // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2013. — 149. — P. 840–844.
46. Frohman L.A., Bonert V. Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy // *Pituitary.* — 2007. — 10. — P. 283–289.
47. Giustina A., Bonadonna S., Bugari G. et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — 161. — P. 331–338.
48. Giustina A., Mazziotti G., Torri V. et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly // *PLoS One.* — 2012. — 7. — P. e36411.
49. Goldenberg N., Racine M.S., Thomas P. et al. Treatment of pituitary gigantism with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 2953–2956.
50. Herman-Bonert V., Seliverstov M., Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — 83. — P. 727–731.
51. Higham C.E., Atkinson A.B., Aylwin S. et al. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97. — P. 1187–1193.
52. Howlett T.A., Willis D., Walker G. et al. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2013. — 79. — P. 689–699.
53. Hradec J., Kral J., Janota T. et al. Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide (a slow-release somatostatin analog) // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — 83. — P. 1506–1509, A8.
54. Jallad R.S., Musolino N.R., Salgado L.R., Bronstein M.D. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? // *Pituitary.* — 2007. — 10. — P. 53–59.
55. Jane J.A. Jr, Starke R.M., Elzoghby M.A. et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. 2732–2740.
56. Jenkins P.J., Bates P., Carson M.N. et al. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 1239–1245.
57. Jezková J., Marek J., Hána V. et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly-long-term experience // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2006. — 64. — P. 588–595.
58. Jørgensen J.O., Feldt-Rasmussen U., Frystyk J. et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 5627–5631.
59. Karavitaki N., Turner H.E., Adams C.B. et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2008. — 68. — P. 970–975.
60. Kasuki L., Neto L.V., Takiya C.M., Gadelha M.R. Growth of an aggressive tumor during pregnancy in an acromegalic patient // *Endocr. J.* — 2012. — 59. — P. 313–319.
61. Katznelson L. Pegvisomant for the treatment of acromegaly-translation of clinical trials into clinical practice // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 3. — P. 514–515.
62. Katznelson L., Atkinson J.L., Cook D.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update // *Endocr. Pract.* — 2011. — 17 (Suppl. 4). — P. 1–44.
63. Khan Z.H., Rasouli M.R. Intubation in patients with acromegaly: experience in more than 800 patients // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2009. — 26. — P. 354–355.
64. Kim E.H., Oh M.C., Lee E.J., Kim S.H. Predicting long-term remission by measuring immediate postoperative growth hormone levels and oral glucose tolerance test in acromegaly // *Neurosurgery.* — 2012. — 70. — P. 1106–1113. — Discussion 1113.
65. Kiseljak-Vassiliades K., Shafi S., Kerr J.M. et al. Clinical implications of growth hormone-secreting tumor subtypes // *Endocrine.* — 2012. — 42. — P. 18–28.
66. Kopchick J.J., Parkinson C., Stevens E.C., Trainer P.J. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly // *Endocr. Rev.* — 2002. — 23. — P. 623–646.
67. Kreutzer J., Vance M.L., Lopes M.B., Laws E.R. Jr. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 4072–4077.
68. Krieger M.D., Couldwell W.T., Weiss M.H. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery // *J. Neurosurg.* — 2003. — 98. — P. 719–724.
69. Kupersmith M.J., Rosenberg C., Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — 121. — P. 473–477.
70. Landolt A.M., Haller D., Lomax N. et al. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 1287–1289.
71. Laws E.R., Sheehan J.P., Sheehan J.M. et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature // *J. Neurooncol.* — 2004. — 69. — P. 257–272.
72. Lee C.C., Vance M.L., Xu Z. et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99. — P. 1273–1281.
73. Levy M.J. The association of pituitary tumors and headache // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2011. — 11. — P. 164–170.
74. Lombardi G., Colao A., Marzullo P. et al. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study // *J. Endocrinol. Invest.* — 2002. — 25. — P. 971–976.
75. Maffei P., Tamagno G., Nardelli G.B. et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2010. — 72. — P. 668–677.
76. Maheshwari H.G., Prezant T.R., Herman-Bonert V. et al. Long-acting peptidomimetic control of gigantism caused by pituitary acidophilic stem cell adenoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 3409–3416.
77. Maione L., Garcia C., Bouchachi A. et al. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97. — P. E1714–E1719.
78. Mao Z.G., Zhu Y.H., Tang H.L. et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — 162. — P. 661–666.
79. Marazuela M., Paniagua A.E., Gahete M.D. et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. E251–E259.
80. McLaughlin N., Laws E.R., Oyesiku N.M. et al. Pituitary centers of excellence // *Neurosurgery.* — 2012. — 71. — P. 916–924. — discussion 924–926.
81. Meij B.P., Lopes M.B., Ellegala D.B. et al. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery // *J. Neurosurg.* — 2002. — 96. — P. 195–208.
82. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment // *J. Clin. Invest.* — 2009. — 119. — P. 3189–3202.
83. Melmed S. Medical progress: acromegaly // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 355. — P. 2558–2573.
84. Melmed S., Braunstein G.D., Horvath E. et al. Pathophysiology of acromegaly // *Endocr. Rev.* — 1983. — 4. — P. 271–290.
85. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. Guidelines for acromegaly management: an update // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 1509–1517.
86. Melmed S., Cook D., Schopohl J. et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension // *Pituitary.* — 2010. — 13. — P. 18–28.
87. Mercado M., Borges F., Bouterfa H. et al. A prospective, multicenter study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2007. — 66. — P. 859–868.

88. Mestron A., Webb S.M., Astorga R. et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — 151. — P. 439–446.
89. Minniti G., Jaffrain-Rea M.L., Osti M. et al. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2005. — 62. — P. 210–216.
90. Minniti G., Traish D., Ashley S. et al. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 800–804.
91. Molitch M.E. Prolactinoma in pregnancy // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 25. — P. 885–896.
92. Molitch M.E., Grossman A.B. Pituitary radiotherapy // *Pituitary*. — 2009. — 12. — P. 1–2.
93. Muller A.F., Kopchick J.J., Flyvbjerg A., van der Lely A.J. Clinical review 166: growth hormone receptor antagonists // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 1503–1511.
94. Murray R.D., Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 2957–2968.
95. Müssig K., Gallwitz B., Honegger J. et al. Pegvisomant treatment in gigantism caused by a growth hormone-secreting giant pituitary adenoma // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2007. — 115. — P. 198–202.
96. Neggers S.J., de Herder W.W., Feelders R.A., van der Lely A.J. Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients // *Pituitary*. — 2011. — 14. — P. 253–258.
97. Neggers S.J., de Herder W.W., Janssen J.A. 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. — P. 529–533.
98. Neggers S.J., van Aken M.O., de Herder W.W. et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 3853–3859.
99. Nemergut E.C., Dumont A.S., Barry U.T., Laws E.R. Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery // *Anesth. Analg.* — 2005. — 101. — P. 1170–1181.
100. Noad R., Narayanan K.R., Howlett T. et al. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumours on cognitive function and quality of life // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. — 2004. — 16. — P. 233–237.
101. Nomikos P., Buchfelder M., Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure' // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — 152. — P. 379–387.
102. Nosé V., Ezzat S., Horvath E. et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary pituitary tumors // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2011. — 135. — P. 640–646.
103. Okada Y., Morimoto I., Ejima K. et al. A case of active acromegalic woman with a marked increase in serum insulin-like growth factor-1 levels after delivery // *Endocr. J.* — 1997. — 44. — P. 117–120.
104. Paisley A.N., Roberts M.E., Trainer P.J. Withdrawal of somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly is associated with an increased risk of acute biliary problems // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2007. — 66. — P. 723–726.
105. Peace K.A., Orme S.M., Padayatty S.J. et al. Cognitive dysfunction in patients with pituitary tumour who have been treated with transfrontal or transsphenoidal surgery or medication // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1998. — 49. — P. 391–396.
106. Petrossians P., Borges-Martins L., Espinoza C. et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — 152. — P. 61–66.
107. Plöckinger U., Bäder M., Hopfenmüller W. et al. Results of somatostatin receptor scintigraphy do not predict pituitary tumor volume- and hormone-response to octreotide therapy and do not correlate with tumor histology // *Eur. J. Endocrinol.* — 1997. — 136. — P. 369–376.
108. Pokrajac A., Claridge A.G., Shakoor S.K., Trainer P.J. The octreotide test dose is not a reliable predictor of the subsequent response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 154. — P. 267–274.
109. Pollock B.E., Jacob J.T., Brown P.D., Nippoldt T.B. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission // *J. Neurosurg.* — 2007. — 106. — P. 833–838.
110. Pollock B.E., Kondziolka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: imaging, visual and endocrine results // *Acta. Neurochir. Suppl.* — 1994. — 62. — P. 33–38.
111. Pollock B.E., Nippoldt T.B., Stafford S.L. et al. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization // *J. Neurosurg.* — 2002. — 97. — P. 525–530.
112. Powell J.S., Wardlaw S.L., Post K.D., Freda P.U. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 2068–2071.
113. Puig-Domingo M., Resmini E., Gomez-Anson B. et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 973–978.
114. Rieger A., Rainov N.G., Ebel H. et al. Factors predicting pituitary adenoma invasiveness in acromegalic patients // *Neurosurg. Rev.* — 1997. — 20. — P. 182–187.
115. Rix M., Laurberg P., Hojbjerg A.S., Brock-Jacobsen B. Pegvisomant therapy in pituitary gigantism: successful treatment in a 12-year-old girl // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — 153. — P. 195–201.
116. Ronchi C.L., Attanasio R., Verrua E. et al. Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 10-year follow-up study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2009. — 71. — P. 846–852.
117. Rowe J., Grainger A., Walton L. et al. Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery // *Neurosurgery*. — 2007. — 60. — P. 60–65. — Discussion 65–66.
118. Salvatori R., Woodmansee W.W., Molitch M. et al. Lanreotide extended-release aqueous-gel formulation, injected by patient, partner or healthcare provider in patients with acromegaly in the United States: 1-year data from the SODA registry // *Pituitary*. — 2014. — 17. — P. 13–21.
119. Sandret L., Maison P., Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. 1327–1335.
120. Schopohl J., Strasburger C.J., Caird D. 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. — P. 156–162.
121. Schreiber I., Buchfelder M., Droste M. et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — 156. — P. 75–82.
122. Seidman P.A., Kofke W.A., Policare R., Young M. Anaesthetic complications of acromegaly // *Br. J. Anaesth.* — 2000. — 84. — P. 179–182.
123. Shen M., Shou X., Wang Y. et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study // *Endocr. J.* — 2010. — 57. — P. 1035–1044.
124. Starke R.M., Raper D.M., Payne S.C. et al. Endoscopic vs micro-surgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — P. 3190–3198.
125. Trainer P.J., Drake W.M., Katznelson L. et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 342. — P. 1171–1177.
126. Trainer P.J., Ezzat S., D'Souza G.A. et al. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2009. — 71. — P. 549–557.
127. Tuvia S., Atsmon J., Teichman S.L. et al. Oral octreotide absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and effective growth hormone suppression // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97. — P. 2362–2369.
128. Valassi E., Klibanski A., Biller B.M. Clinical review#: potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 1025–1033.
129. Van der Lely A.J., Biller B.M., 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. — P. 1589–1597.
130. Van der Lely A.J., Hutson R.K., Trainer P.J. et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist // *Lancet*. — 2001. — 358. — P. 1754–1759.
131. Wass J.A., Turner H.E., Adams C.B. The importance of locating a good pituitary surgeon // *Pituitary*. — 1999. — 2. — P. 51–54.
132. Wilson T.J., McKean E.L., Barkan A.L. et al. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications // *Pituitary*. — 2013. — 16. — P. 459–464.
133. Wolfsberger S., Knosp E. Comments on the WHO 2004 classification of pituitary tumors // *Acta. Neuropathol.* — 2006. — 111. — P. 66–67.
134. Yamada S., Fukuhara N., Oyama K. et al. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly // *Neurosurgery*. — 2010. — 67. — P. 949–956.
135. Zada G., Cavallo L.M., Esposito F. et al. Transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: operative strategies for overcoming technically challenging anatomical variations // *Neurosurg. Focus.* — 2010. — 29. — P. E8.