

Выявление и преодоление резистентности к аналогам соматостатина в реальной клинической практике

© И.А. Иловайская^{1, 2}

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; ²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Под резистентностью к аналогам соматостатина (АСС) в настоящее время подразумевается отсутствие биохимического и опухолевого ответа на проводимое в течение 12 мес лечение. Адекватным биохимическим ответом считается достижение целевых критериев лечения акромегалии, или хотя бы снижение уровней ГР и/или ИФР-1 более чем на 50%. Опухолевым ответом на лечение считается уменьшение объема соматотропиномы более чем на 20% (при использовании АСС, как первой линии лечения). При применении АСС первого поколения большинство (до 60—70%) пациентов демонстрируют частичную резистентность с той или иной степенью биохимического и/или опухолевого ответа. К клинико-биохимическим предикторам резистентности к АСС относятся молодой возраст, мужской пол, выраженная активность акромегалии, инвазивная соматотропинома больших размеров с гиперинтенсивным T2-взвешенным МР-сигналом. В последние годы выявлены также различные молекулярно-генетические предикторы резистентности к АСС, которые необходимо внедрять в широкую клиническую практику для персонализированного выбора медикаментозного лечения. Из имеющихся в отечественной клинической практике возможностей преодоления резистентности к АСС, к медикаментозным методам можно отнести высокодозную терапию АСС и комбинированную терапию максимальными дозами АСС и каберголином; к немедикаментозным — удаление до 75% объема опухоли с последующим возобновлением лечения АСС и облучением.

Ключевые слова: акромегалия, аналоги соматостатина, резистентность к лечению.

Identification and overcoming of resistance to somatostatin analogues in real clinical practice

© Irena A. Ilovayskaya^{1, 2}

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Resistance to somatostatin analogues (SSAs) is defined as the lack of biochemical and tumor response to the treatment for 12 months. An adequate biochemical response means achieving the target criteria of acromegaly treatment or at least a decrease in the GH and/or IGF-1 levels by >50%. A decrease in the somatotropinoma size by $\geq 20\%$ (when using SSAs as the first line treatment) is considered as the tumor response to treatment. On the basis of treatment efficacy, patients may be classified as non-resistant (biochemical control of acromegaly and tumor response), partially resistant (some degree of biochemical and/or tumor response), and fully resistant (neither biochemical nor tumor response) to SSA therapy. Most patients (up to 60—70%) are partially resistant to the first generation of SSAs. Clinical and biochemical predictors for resistance to SSAs include young age, male gender, high GH/IGF-1 levels, and large invasive sparsely granulated somatotropinoma with high Ki-67 and a hyperintense T2-weighted MRI signal. In recent years, various molecular and genetic predictors for resistance to SSAs have been found; they should be introduced in clinical practice to enable the personalized approach to drug therapy. Treatment options for patients resistant to first-generation SSAs include dose escalation, combined treatment with SSAs and cabergoline, and switching to pasireotide or pegvisomant (not available in Russia); non-drug options include tumor debulking followed by SSA therapy and radiosurgery/radiotherapy.

Keywords: acromegaly, somatostatin analogues, resistance to treatment.

Аналоги соматостатина (АСС) появились в арсенале средств лечения акромегалии более 30 лет назад, и это существенно расширило возможности достижения контроля над этим заболеванием. Аналоги соматостатина первого поколения (октреотид и ланреотид) зарекомендовали себя как эффективные и безопасные средства, снижающие гормональную активность соматотропиномы (т.е. способствующие достижению биохимического контроля) и объем опухоли [1—3].

Эффекты нативного соматостатина реализуются через 5 подтипов сопряженных с гетеродимерными G-белками рецепторов (ССр1 — ССр5). Все подтипы ССр сходны по структурно-функциональной организации и относительно гомологичны по первичной структуре (39—57%) [4].

Взаимодействие соматостатина или его аналогов с рецепторами запускает несколько внутри-

клеточных сигнальных каскадов: ингибирование аденилатциклазы, активацию K^+ -зависимых и подавление Ca^{2+} -зависимых каналов, стимуляцию фосфотирозинфосфатаз и ингибирование активности Na^+/H^+ -обменного белка NHE1, стимуляцию фосфолипазы С и повышение концентрации внутриклеточного кальция [4—6]. Сочетание количества и типов ССр, а также вид ассоциированного с ними G-белка в разных тканях могут варьировать. При активации ССр1, ССр2 и ССр4 высвобождается димерный G-белок, что ведет к активации тирозинкиназ Src-семейства и запуску каскада митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК). Благодаря тесному взаимодействию различных сигнальных каскадов, G-белки влияют и на те внутриклеточные механизмы, с которыми непосредственно не взаимодействуют (например, ассоциированные с МАПК, JAK-тирозинкиназами и различными фор-

мами NO-синтаз [4, 5]). Все эти механизмы обеспечивают фундаментальные клеточные процессы — рост, дифференцировку, апоптоз [4—6].

Нативный соматостатин, связываясь с различными подтипами ССр, в различной степени влияет на гормональную секрецию, клеточный цикл нейроэндокринных клеток и их апоптоз (табл. 1).

АСС несколько отличаются по структуре от нативного гормона, что удлиняет период их полужизни, но и несколько меняет профиль связывания с ССр. Октреотид и ланреотид в основном связываются с ССр2 и в меньшей степени с ССр5 аналог соматостатина последнего поколения пасиреотид активно связывается с ССр2, ССр3, ССр5 и в меньшей степени — с ССр1 (табл. 2). Тем не менее при связывании с соответствующими подтипами ССр они действуют так же, как соматостатин. Клинически это проявляется снижением синтеза и секреции гормона роста (ГР) с соответствующим уменьшением продукции инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и уменьшением объема соматотропиномы.

Применение АСС рекомендуется в качестве адъювантной терапии пациентов с персистирующим заболеванием после нейрохирургического вмешательства [1—3], однако эти соединения с успехом используются и как первая линия лечения акромегалии, особенно у пациентов с низкой вероятностью успеха нейрохирургической операции [7—9]. В настоящее время АСС первого поколения (октреотид и ланреотид) занимают основное место в мировой практике медикаментозного лечения акромегалии, и представленные данные касаются использования именно этих АСС.

Ответ на терапию АСС оценивается по степени снижения уровней ГР и ИФР-1, а также по уменьшению размеров соматотропиномы. Целевыми показателями при лечении акромегалии должны быть такие уровни ГР и ИФР-1, при которых минимизируется инвалидизация пациентов и восстанавливается популяционная продолжительность жизни. Кроме того, важным аспектом является уменьшение размеров соматотропиномы на фоне лечения. По данным различных регистров, у 74—82% больных акромегалией выявляются макроаденомы гипофиза [10—18], и это обусловлено не только поздней диагностикой заболевания, но и свойствами соматотропином. Поэтому ликвидация и профилактика эффектов массы опухоли являются важной составляющей лечения больных акромегалией.

В реальной клинической практике эти цели достигаются не у всех пациентов. На фоне лечения наблюдаются различные варианты биохимического и опухолевого ответа. По типу ответа на лечение АСС пациентов с акромегалией можно условно подразделить на:

— чувствительных, т.е. достигших целевых гормональных показателей и демонстрирующих значимое уменьшение объема соматотропиномы;

— частично резистентных (они же частично чувствительные), т.е. не достигших целевых гормональных критериев лечения, но демонстрирующих значительное снижение уровней ГР и ИФР-1 и/или демонстрирующих значимое уменьшение объема соматотропиномы;

— полностью резистентных — отсутствие значимого уменьшения уровней ГР и ИФР-1 и значительного уменьшения объема опухоли.

Важным аспектом оценки эффективности лечения акромегалии является определение целевых гормональных критериев. По разным данным, целевой уровень ГР варьирует от <1 до <5 нг/мл. В последнее время показано, что для восстановления продолжительности жизни больных с акромегалией случайный уровень ГР должен быть ≤ 1 нг/мл, так как превышение этого порога является достоверным предиктором повышенной смертности пациентов [19]. Однако данный критерий применим только при определении уровня ГР высокочувствительными методами [3]. При использовании стандартных наборов для определения ГР во многих исследованиях целевым критерием биохимического контроля являлся уровень ГР ≤ 2 —2,5 нг/мл [8—11, 15, 17, 18, 22, 24—26].

Уровень ИФР-1 имеет меньшую ценность как предиктор смертности по сравнению с концентрацией ГР, но с избыточным содержанием ИФР-1 связывают многие клинические проявления акромегалии. Поэтому для улучшения качества жизни и регресса симптоматики уровень ИФР-1 должен быть в пределах нормальных половозрастных значений [1—3].

Большую роль играют особенности лабораторной методики и чувствительность диагностических наборов, используемых для гормональных определений [20]. Отсутствие стандартизации используемых методик и тест-наборов может существенно влиять на эффективность лечения.

Актуальным вопросом является определение «значимого» уменьшения уровня ГР/ИФР-1 и размеров опухоли. Точки отсечения являются эмпирическими, большинство экспертов согласны, что для гормональных показателей значимым уменьшением является снижение их уровней более чем на 50% от исходного, а для объема опухоли — уменьшение более чем на 20% [21, 22]. Именно эти критерии используются для определения резистентности к АСС (табл. 3).

При применении октреотида и ланреотида целевые уровни гормональных показателей в различных исследованиях достигались с частотой от 20 до 75% случаев [22, 23]. Столь большие различия могут быть связаны с особенностями выборки пациентов, раз-

Таблица 1. Некоторые физиологические функции соматостатиновых рецепторов

| | ССР1 | ССР2 | ССР3 | ССР4 | ССР5 |
|----------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Влияние на секрецию гормонов | | | | | |
| Гормон роста (ГР) | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ |
| Инсулин | | ↓ | | | ↓ |
| Влияние на клеточный рост соматотрофов | | | | | |
| Блокада клеточного цикла | ↓ | ↑↓ | ↓ | ↓ | ↑↓ |
| Апоптоз | | ↑ | ↑ | | |

Таблица 2. Относительная способность соматостатина и его аналогов связывать ССр

| | ССР1 | ССР2 | ССР3 | ССР4 | ССР5 |
|--------------|------|------|------|------|------|
| Соматостатин | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ |
| Октреотид | | ↑↑↑ | | | ↑ |
| Ланреотид | | ↑↑↑ | | | ↑ |
| Пасиреотид | ↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | | ↑↑↑ |

Таблица 3. Критерии определения чувствительности/резистентности к АСС как первой линии лечения

| Вариант ответа | Биохимический контроль | | Уменьшение объема опухоли менее чем на 20% |
|------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| | достижение целевых уровней ГР и ИФР-1 | снижение уровней ГР и/или ИФР-1 на 50% и более | |
| Чувствительные | Да | Неприменимо* | Да |
| Частично резистентные | Да | Неприменимо* | Нет |
| | Нет | Да | Да |
| Полностью резистентные | Нет | Да | Нет |
| | Нет | Нет | Нет |

Примечание. * — степень снижения уровней ГР и ИФР-1 не имеет значения, если достигнуты целевые гормональные критерии лечения.

нищей в целевых гормональных показателях (уровень ГР, уровень ИФР-1 или уровни ГР+ИФР-1), типом исследования (ретро- или проспективное), включением в анализ всех пациентов или только выполнивших протокол исследования, разными сроками оценки ответа, разной длительностью лечения, применением разных доз АСС, разных наборов для гормонального анализа, использованием АСС в качестве первичной или вторичной линии терапии и т.п. В проспективных исследованиях с включением в анализ всех пациентов, ранее не применявших АСС, и оценкой конечных уровней обоих показателей (ГР и ИФР-1) обычно регистрируется более низкая частота биохимического ответа [24]. Использование в качестве конечной точки только одного гормонального показателя и предыдущее использование АСС, напротив, могут приводить к более высоким показателям эффективности [24].

В последние годы было показано, что при лечении октреотидом-депо уровень ГР $\leq 2,5$ нг/мл достигается у 60% больных, а нормализация уровня ИФР-1 — у 59%. При лечении ланреотидом аутожелем соответствующие показатели составляли 62 и 49% [24]. У ряда больных отмечается диссоциация биохимического ответа на лечение АСС: достижение целевого уровня ГР при сохранении повышен-

ного содержания ИФР-1 или нормализация уровня ИФР-1 при концентрации ГР $> 2,5$ нг/мл. Именно поэтому при использовании комбинации двух целевых гормональных критериев частота биохимического ответа несколько ниже и в среднем составляет 50% (для уровня ГР $\leq 2,5$ нг/мл). Эти данные согласуются с результатами российских проспективных исследований эффективности октреотида-депо в лечении акромегалии: терапия в течение 12 мес приводила к полному биохимическому контролю у 50—55% пациентов (целевым считался уровень ГР $\leq 2,5$ нг/мл), частичный биохимический ответ наблюдался еще у 20—23% пациентов, а биохимическая резистентность — у 21—22% больных [25, 26].

Специальный метаанализ был посвящен влиянию дизайна исследований на биохимическую эффективность лечения АСС; в него были включены исследования с участием не менее 10 пациентов при длительности лечения не менее 3 мес (общее число включенных пациентов составило 4464) [27]. По данным этого метаанализа, целевые значения ГР и нормализация уровня ИФР-1 были достигнуты у 56 и 55% пациентов соответственно. Не было выявлено какого-либо влияния таких факторов, как численность центров, проводящих исследование, было ли оно ретроспективным или проспективным, исполь-

Таблица 4. Возможные предикторы резистентности к аналогам соматостатина первого поколения

| | |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клинико-биохимические | Молодой возраст |
| | Мужской пол |
| | Гигантизм |
| Гистопатоморфологические | Высокая гормональная активность опухоли, гиперинтенсивный сигнал на Т2-взвешенных МР-изображениях |
| | Слабогранулированная опухоль |
| Молекулярно-генетические | Высокий индекс Ki-67 |
| | Мутации соматостатиновых рецепторов (редко) |
| | Низкая экспрессия ССр2/ССр5 |
| | Неоднородность экспрессии |
| | Нарушение внутриклеточной передачи сигнала |
| | Низкая экспрессия или мутация AIP |

зовался ли октреотид или ланреотид и в каких дозах, определялась ли предварительно чувствительность к АСС, было ли переключение с одного вида АСС на другой. С другой стороны, длительность лечения существенно влияла на достижение целевых значений и ГР ($p < 0,001$), и ИФР-1 ($p = 0,02$); предыдущее применение АСС и год публикации являлись значимыми факторами для биохимического контроля ГР ($p = 0,01$ и $p = 0,03$ соответственно), но не имели значения для уровня ИФР-1 [27]. Все это необходимо учитывать при интерпретации данных о частоте биохимической резистентности к АСС.

Уменьшение объема опухоли наблюдается чаще, чем достижение полного биохимического контроля. В зарубежных обзорах было показано, что значительное ($\geq 20\%$ от исходного) уменьшение объема отмечается у 55–75% больных, получавших октреотид-депо в качестве первой линии лечения [28, 29]. По данным одного из последних проспективных мультицентровых исследований [30] эффективности ланреотида аутожеля как первой линии терапии, у 54,1% больных отмечалось уменьшение объема опухоли более чем на 20% уже через 12 нед лечения. В российском исследовании были получены аналогичные результаты: через 12 мес лечения октреотидом-депо объем опухоли уменьшился более чем на 20% от исходного у 63% пациентов, получавших первичную медикаментозную терапию [31].

Предикторы резистентности к аналогам соматостатина можно условно разделить на клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические (табл. 4) [22, 32–34].

Во многих исследованиях было показано, что молодой возраст и мужской пол пациентов ассоциированы с большей резистентностью ко всем видам проводимого лечения, в том числе и к АСС [16, 32–36]. Акрогигантизм также можно считать клиническим предиктором резистентности к АСС, так как среди пациентов с акрогигантизмом преобладают лица мужского пола с соматотропиномами значи-

тельных размеров [37]. Еще одним фактором является гормональная активность опухоли: чем выше концентрации ГР и ИФР-1 в момент диагностики заболевания, тем больше вероятность частичной или полной резистентности к АСС [22, 34–36]. В связи с развитием и модернизацией визуализационных методик в последнее время вызывает интерес взаимосвязь между МР-характеристиками опухолей гипофиза и их пролиферативной активностью; было показано, что соматотропиномы с гиперинтенсивным сигналом на Т2-взвешенных МР-изображениях ассоциированы с более высокой гормональной продукцией и большим объемом опухоли, а также с резистентностью к проводимому лечению [38]. Несмотря на то что прогностическая ценность теста с коротким октреотидом остается предметом дискуссии, отсутствие снижения уровней ГР и ИФР-1 в ходе теста также можно рассматривать как предиктор более низкой чувствительности соматотропиномы к АСС [28, 34, 36, 39]. К гистопатоморфологическим предикторам резистентности к АСС относят слабогранулированные опухоли и высокий индекс Ki-67 [22, 28, 34].

В последние годы были выявлены и молекулярно-генетические предикторы резистентности к АСС. К ним в первую очередь относится низкая и/или гетерогенная экспрессия ССр2 (выявляемая при иммуногистохимическом исследовании), так как октреотид и ланреотид связываются преимущественно с этим подтипом ССр [34, 40]. Однако даже при достаточном количестве ССр2 может обнаруживаться нарушение внутриклеточного сигнального пути. Для адекватного биологического эффекта при связывании АСС с ССр2 требуется достаточное количество белка, взаимодействующего с арил-гидрокарбонным рецептором (AIP), который в свою очередь стимулирует тумор-супрессорный ген *ZAC1* [4–6, 41]. Снижение экспрессии AIP или изменение его структуры при мутациях гена *AIP*, а также снижение активности *ZAC1* после длительного приме-

нения АСС являются предикторами резистентности к АСС [5, 22, 28, 34, 41]. Кроме того, для экспрессии ССр2, их равномерного распределения и ингибиторного влияния на гормональную секрецию и клеточную пролиферацию требуется филамин А; в его отсутствие при длительном действии АСС отмечается снижение экспрессии и плотности ССр2, что приводит к развитию резистентности к медикаментозному лечению [41]. К нарушению сигнальных каскадов приводят также низкая экспрессия Е-кадгерина и ингибиторного белка Raf-киназы, а также высокая экспрессия β -аррестина 1 [21–23, 28, 34]. Мутации самих ССр встречаются редко, однако полиморфизм рецепторов имеет значение (например, высокая экспрессия ССр5 с трансмембранным доменом 4-го типа или снижение соотношения экспрессии ССр2/ССр5 [21–23]).

Суммируя данные о биохимической и опухолевой резистентности, можно сделать вывод о том, что через 12 мес лечения АСС в качестве первой линии терапии у 35–50% пациентов достигается адекватный биохимический и туморсупрессивный эффект; 21–25% больных являются полностью резистентными к проводимому лечению, а остальные пациенты демонстрируют частичную биохимическую и/или опухолевую резистентность к проводимому медикаментозному лечению [22, 23, 33].

Существует несколько возможностей преодоления частичной или полной резистентности к АСС первого поколения. К ним относятся:

- высокодозовая терапия октреотидом или ланреотидом;
- комбинация октреотида или ланреотида с агонистами дофаминовых рецепторов;
- переключение на аналог соматостатина последнего поколения пасиреотид;
- переключение на антагонист рецепторов ГР пегвисомант или комбинированное лечение АСС и пегвисомантом;
- нейрохирургическое удаление большей части опухоли (оптимально — более 75%);
- облучение (лучевая терапия и лучевая хирургия).

В литературе [42–48] представлено несколько исследований, в которых у пациентов проводилась титрация дозы октреотида длительного высвобождения до 40 мг в месяц и даже до 60 мг в месяц. Согласно их результатам, увеличение дозы октреотида длительного высвобождения до 30–40 мг в месяц и выше увеличивает частоту снижения уровня ГР $\leq 2,5$ нг/мл и нормализации уровня ИФР-1 еще у 25–30% больных, не достигших целевых биохимических критериев на дозе 20 мг. При этом высокодозовая терапия АСС характеризуется хорошей переносимостью без изменения профиля безопасности.

Еще одной возможной терапевтической тактикой является комбинированное применение АСС и

каберголина [1–3]. Монотерапия каберголином позволяет достичь нормализации уровня ИФР-1, по данным разных авторов [50], у 10–30% пациентов, однако необходимо использовать дозы в 2–4 раза выше, чем при лечении гиперпролактинемии, и препарат эффективен только у больных с умеренно активной акромегалией. У больных, не достигших биохимического контроля на монотерапии АСС, добавление каберголина позволяет нормализовать уровень ИФР-1 еще у 40–50% больных [50, 51]. Кроме того, каберголин является относительно дешевым и хорошо переносимым препаратом. Однако необходимо учитывать, что это является лечением «off-label» для больных с акромегалией и нормальным уровнем пролактина.

АСС последнего поколения пасиреотид демонстрирует высокую эффективность лечения акромегалии, даже в случаях резистентности к октреотиду и ланреотиду [22, 23, 28, 52]. Пегвисомант, блокируя действие избыточных концентраций ГР в периферических тканях, приводит к нормализации уровня ИФР-1 у 75–90% пациентов, но не влияет на уровень ГР и объем опухоли [53]. Однако этот препарат в РФ пока не зарегистрирован.

Еще одной возможностью преодоления резистентности к АСС является удаление значительной части (желательно не менее 75%) опухолевой массы [22, 29, 54, 55]. Действительно, даже при резистентности к АСС до оперативного лечения, после него целесообразно назначать эти препараты [22, 28, 34, 54, 55].

Стереотаксическая радиохirurgия и фракционная стереотаксическая радиотерапия также являются методами лечения больных с персистирующей после нейрохирургического и медикаментозного лечения акромегалией [1–3, 22, 28, 34, 56]. Стабилизация или уменьшение объема опухолевой ткани отмечается у 93–100% больных в течение 5–10 лет после облучения, а целевые гормональные показатели достигаются у 40–60% пациентов в течение 5 лет [56]. При таком лечении необходимо учитывать относительно высокую частоту развития гипопитуитаризма и риск лучевого повреждения черепно-мозговых нервов.

Заключение

Под резистентностью к аналогам соматостатина в настоящее время подразумевается отсутствие биохимического и опухолевого ответа на проводимое в течение 12 мес лечение. Адекватным биохимическим ответом считается достижение целевых критериев лечения акромегалии или хотя бы снижение уровней ГР и/или ИФР-1 на 50% и более. Опухолевым ответом на лечение считается уменьшение объема соматотропиномы более чем на 20% (при использовании АСС как первой линии лечения). При

применении АСС первого поколения большинство (до 60—70%) пациентов демонстрируют частичную резистентность с той или иной степенью биохимического и/или опухолевого ответа. К клинко-биохимическим предикторам резистентности к АСС относятся молодой возраст, мужской пол, выраженную активность акромегалии, инвазивную соматотропному больших размеров с гиперинтенсивным T2-взвешенным МР-сигналом. В последние годы выявлены также различные молекулярно-генетические предикторы резистентности к АСС, которые необходимо использовать в клинической практике для персонализированного выбора медикаментозного лечения. Из имеющихся в РФ возможностей

преодоления резистентности к АСС можно отнести высокодозовую терапию АСС и комбинированную терапию максимальными дозами АСС и каберголином, а также удаление до 75% объема опухоли с последующим возобновлением лечения АСС и облучением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарности. Автор благодарит проф. Цезаря Богушевского, профессора эндокринологического подразделения факультета внутренних болезней Государственного университета Параны (г. Куритиба, Бразилия) за помощь в подготовке данной публикации.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — № 6. — С. 4—18. [Dedov II, Molitvoslova NN, Rozhinskaia LI, Mel'nichenko GA. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Acromegaly. Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4-18. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20135964-18
2. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243-248. doi: 10.1038/nrendo.2014.21
3. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-3951. doi: 10.1210/jc.2014-2700
4. Шпак А.О. Соматостатиновые рецепторы и сопряженные с ними сигнальные каскады // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 2012. — Т. 48. — № 4. — С. 329—341. [Shpakov AO. Somatostatin receptors and signaling cascades coupled to them. *Zh Evol Biokhim Fiziol*. 2012;48(4):329-341. (In Russ.)].
5. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(3):228-252. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.07.005
6. Ben-Shlomo A, Liu NA, Melmed S. Somatostatin and dopamine receptor regulation of pituitary somatotroph adenomas. *Pituitary*. 2017;20(1):93-99. doi: 10.1007/s11102-016-0778-2
7. Grasso LF, Pivonello R, Colao A. Somatostatin analogs as a first-line treatment in acromegaly: when is it appropriate? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(4):288-294. doi: 10.1097/MED.0b013e328354af67
8. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, et al. A prospective, multi-centre 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(6):859-868. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x
9. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARY9 study. *Pituitary*. 2016;19(2):149-157. doi: 10.1007/s11102-015-0693-y
10. Анциферов МБ, Алексеева ТМ, Пронин ВС. Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения // Фарматека. — 2016. — № 16. — С. 62—66. [Antsiferov MB, Alekseeva TM, Pronin VS. Moscow registry of patients with acromegaly: long-term results of observations. *Farmateka*. 2016;(16):62-66. (In Russ.)].
11. Древал А.В., Покрамович Ю.Г., Тригolosова И.В., и др. Эффективность лечения различными дозами Сандостатина ЛАР пациентов с акромегалией в Московской области // Альманах клинической медицины. — 2014. — № 32. — С. 31—35. [Dreval AV, Pokramovich YG, Trigolosova IV, et al. Efficiency of Sandostatin LAR in Moscow region. *Almanac of clinical medicine*. 2014;(32):31-35. (In Russ.)].
12. Догадин С.А., Дудина М.А., Лобынцева Л.А. Клинические особенности акромегалии по данным Красноярского краевого регистра // Сибирское медицинское обозрение. — 2011. — №3. — С. 77—81. [Dogadin SA, Dudina MA, Lobynceva LA. Klinicheskie osobennosti akromegalii po dannym Krasnoyarskogo kraevogo registra. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2011;(3):77-81. (In Russ.)].
13. Maione L, Brue T, Beckers A, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):645-655. doi: 10.1530/EJE-16-1064
14. Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, et al. The Mexican acromegaly registry: clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3997-4004. doi: 10.1210/jc.2016-1937
15. Schoff C, Franz H, Grussendorf M, et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German acromegaly register. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(1):39-47. doi: 10.1530/EJE-12-0602
16. Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, et al. Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly: analysis of 1485 patients from the German acromegaly register. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(3):400-405. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03547.x
17. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, et al. AcroBel — the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399-409. doi: 10.1530/EJE-07-0358
18. Mestron A, Webb SM, 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(4):439-446.
19. Sherlock M, Reulen RC, Aragon-Alonso A, et al. A paradigm shift in the monitoring of patients with acromegaly: last available growth hormone may overestimate risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):478-485. doi: 10.1210/jc.2013-2450
20. Junnila RK, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Pitfalls of insulin-like growth factor-i and growth hormone assays. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):27-34. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.003

21. Gola M, Bonadonna S, Mazziotti G, et al. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? *J Endocrinol Invest*. 2006;29(1):86-93. doi: 10.1007/BF03349183
22. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32(2):247-271. doi: 10.1210/er.2010-0002
23. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, et al. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100-108. doi: 10.1007/s11102-017-0791-0
24. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(3):235-247. doi: 10.1007/s11102-015-0684-z
25. Древал А.В., Покрамович Ю.Г., Тишенина Р.С. Эффективность аналога соматостатина длительного действия октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 46. — № 3. — С. 10—14. [Dreval AV, Pokramovich YG, Tishenina RS. The effectiveness of octreotide-depo, a long-acting somatostatin analog, for the treatment of the patients with active phase of acromegalia. *Problems of Endocrinology*. 2014;46(3):10-14. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460310-14
26. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Молитвослова Н.Н., и др. Клиническая эффективность аналога соматостатина длительного действия октреотида-депо у больных акромегалией // Фарматека. — 2007. — № 11. — С. 66—69. [Mel'nichenko GA, Marova EI, Molitvoslova NN, et al. Klinicheskaya effektivnost' analoga somatostatina dlitel'nogo deystviya Oktreotid-depo u bol'nykh akromegaliy. *Farmateka*. 2007;(11):66-69. (In Russ.)].
27. Carmichael JD, Bonert VS, Nuno M, et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1825-1833. doi: 10.1210/jc.2013-3757
28. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(2):210-221. doi: 10.1007/s11102-015-0677-y
29. Biller BM, Colao A, Petersenn S, et al. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:10. doi: 10.1186/1472-6823-10-10
30. Caron PJ, Bevan JS, 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(4):1282-1290. doi: 10.1210/jc.2013-3318
31. Древал А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г., и др. Изменение объема соматотропиномы у больных, получающих лечение октреотидом-депо // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60. — № 4. — С. 12—16. [Dreval AV, Ilovayskaya IA, Pokramovich YG, et al. Change of volume somatotropinoma in patients received octreotid-depot. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):12-16. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460412-16
32. Cuevas-Ramos D, Flaseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(3):R223-R240. doi: 10.1530/jme-14-0011
33. Paragliola RM, Corsello SM, Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary*. 2016;20(1):109-115. doi: 10.1007/s11102-016-0768-4
34. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(5):238-246. doi: 10.1016/j.tem.2012.11.007
35. Анциферов М.Б., Пронин В.С. Использование клинико-лабораторных предикторов в прогнозировании антисекреторного и антипролиферативного действия аналогов соматостатина при лечении акромегалии: обзор последних исследований // Фарматека. — 2015. — №5. — С. 53—60. [Antsiferov MB, Pronin VS. Ispol'zovanie kliniko-laboratornykh predictorov v prognozirovanii antisekretornogo i antiproliferativnogo deystviya analogov somatostatina pri lechenii akromegalii: obzor poslednikh issledovaniy // Farmateka. — 2015. — №5. — С. 53—60. (In Russ.)].
36. Пронин В., Гитель Е., Васильева И., и др. Прогностические факторы эффективности медикаментозного лечения акромегалии // Врач. — 2010. — №2. — С. 39—43. [Pronin V, Gitel E, Vasilyeva I, et al. Prognostic factors of the efficiency of medical treatment for acromegaly. *Vrach*. 2010;(2):39-43. (In Russ.)].
37. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(5):745-757. doi: 10.1530/erc-15-0320
38. Potorac I, Beckers A, Bonneville J-F. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary*. 2017;20(1):116-120. doi: 10.1007/s11102-017-0788-8
39. Wang M, Shen M, He W, et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly. *Endocr J*. 2016;63(9):819-834. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0175
40. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, et al. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocr Metab*. 2013;98(1):E66-E71. doi: 10.1210/jc.2012-2609
41. Peverelli E, Treppiedi D, Giardino E, et al. Dopamine and somatostatin analogues resistance of pituitary tumors: focus on cytoskeleton involvement. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6. doi: 10.3389/fendo.2015.00187
42. Древал А.В., Покрамович Ю.Г., Нечаева О.А., Камынина Т.С. Московский областной регистр больных акромегалией // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54. — № 4. — С. 27—31. [Dreval AV, Pokramovich YG, Nechayeva OA, Kamynina TS. The Moscow regional register of patients with acromegaly. *Problems of endocrinology*. 2008;54(4):27-31. (In Russ.)].
43. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Beneficial effect of dose escalation of Octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(5):579-587. doi: 10.1530/eje-07-0383
44. Colao A, Pivonello R, Rosato F, et al. First-line octreotide-LAR therapy induces tumour shrinkage and controls hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(3):342-351. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02467.x
45. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, et al. A prospective, multicentre 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(6):859-868. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x
46. Yetkin DO, Boysan SN, Tiryakioglu O, et al. Forty month follow-up of persistent and difficultly controlled acromegalic patients treated with depot long acting somatostatin analog octreotide. *Endocr J*. 2007;54(3):459-464. doi: 10.1507/endocrj.K06-100
47. Colao A, Cappabianca P, Caron P, et al. Octreotide LAR vs surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):757-768. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03441.x
48. Giustina A, Bonadonna S, Bugari G, et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):331-338. doi: 10.1530/eje-09-0372
49. Flaseriu M. Clinical efficacy and safety results for dose escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review. *Pituitary*. 2010;14(2):184-193. doi: 10.1007/s11102-010-0282-z

50. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocr Metab.* 2011;96(5):1327-1335. doi: 10.1210/jc.2010-2443
51. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary.* 2016;20(1):121-128. doi: 10.1007/s11102-016-0782-6
52. Fleseriu M, Cuevas-Ramos D. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther.* 2016;227. doi: 10.2147/dddt.s77999
53. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577-589. doi: 10.1007/s40618-017-0614-1
54. 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 Endocr Metab.* 2006;91(1):85-92. doi: 10.1210/jc.2005-1208
55. Buchfelder M, Schlaffer S-M. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2016;20(1):76-83. doi: 10.1007/s11102-016-0765-7
56. Gheorghiu ML. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):154-168. doi: 10.1007/s11102-016-0783-5

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Иловайская Ирэна Адольфовна, к.м.н. [Irena A. Povayskaya, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2 Schepkina street, 129110 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3261-7366>; eLibrary SPIN: 7006-5669; e-mail: irena.ilov@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 14.07.2016. Одобрена к публикации: 30.08.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Иловайская И.А. Выявление и преодоление резистентности к аналогам соматостатина в реальной клинической практике // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — № 5. — С. 338—345. doi: 10.14341/probl2017635338-345

TO CITE THIS ARTICLE:

Povayskaya IA. Revealing and overcoming resistance to somatostatin analogs in real clinical practice. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(5):338-345. doi: 10.14341/probl2017635338-345