

## АКРОМЕГАЛІЯ: НАСТАНОВИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ТОВАРИСТВА (ЧАСТИНА 2)<sup>1</sup>

**Лоренс Катцнельсон, Едвард Р. Лос мол., Шломо Мелмед, Марк Е. Моліч,  
Мохаммад Гассан Мурад, Андреа Утц і Джон А.Х. Васс**

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

*Stanford University School of Medicine (L.K.), Stanford, California 94305; Brigham 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*

### 5.0 Медикаментозна терапія

**5.1** Ми рекомендуємо застосовувати медикаментозну терапію у пацієнтів, у яких після хірургічного лікування зберігаються ознаки захворювання. (1⊕⊕⊕⊕)

**5.2** У пацієнтів із вираженими ознаками захворюванням (тобто помірними або важкими ознаками і симптомами надмірного продукування ГР і без місцевих об'ємних процесів) ми пропонуємо застосовувати ЛСР або пегвісомант як початкову ад'ювантну медикаментозну терапію. (2|⊕⊕○○)

**5.3** У пацієнтів з тільки злегка підвищеним сироватковим рівнем ІФР-1 і легкими ознаками й симптомами надмірного продукування ГР ми пропонуємо спробувати агоніст допаміну (зазвичай каберголін) в якості початкової ад'ювантної медикаментозної терапії. (2|⊕○○○)

#### Доказові дані

Якщо після хірургічного втручання результати біохімічного і клінічного обстеження показують, що захворювання зберігається, то потрібна ад'ювантна терапія. Для контролю захворювання слід ініціювати медикаментозне лікування.

#### Ліганди соматостатинових рецепторів (ЛСР)

Доступні два препарати тривалої дії з однаковою ефективністю: октреотид тривалої дії (октреотид LAR) для внутрішньом'язевого введення і ланреотид депо/аутожел для глибокого підшкірного введення [128-131]. Ці препарати зазвичай вводять 1 раз на місяць. Ланреотид депо/аутожел може вводитися пацієнтом самостійно або іншою особою [130, 131]. Затверджена початкова доза октреотиду LAR становить 20 мг на місяць з титруванням дози кожні 3–6 місяців до 10 мг/місяць або 40 мг/місяць. Для препарату ланреотид депо/аутожел

затверджена початкова доза становить 90 мг/місяць з титруванням дози до 60 мг/місяць або 120 мг/місяць. Ланреотид депо/аутожел в дозі 120 мг можна вводити з інтервалами у максимум 8 тижнів залежно від біохімічної відповіді [132]. Також доступний октреотид швидкої дії для підшкірного введення. Ефективність лікування визначається на основі сироваткових рівнів ІФР-1 і ГР, які слід вимірювати через 12 тижнів безпосередньо перед введенням наступної дози. Користь вимірювання рівнів ГР після пригнічення глюкозою під час лікування ЛСР не з'ясована і, ймовірно, відсутня [36].

#### Детермінанти відповіді на ЛСР

Тканинна експресія SSR типу 2 корелює із здатністю до відповіді на ЛСР, однак аналізи SSR на пухлинній тканині не виконуються в рутинному порядку [133]. Важливими прогностичними факторами відповіді є менші розміри пухлин і нижчі вихідні рівні ГР та ІФР-1 [134, 135]. За даними патоморфологічного аналізу густогранульовані пухлини більш схильні до відповіді на ЛСР, ніж менш поширені рідкогранульовані аденоми [8, 9]. Гіпоінтенсивні T2-зважені МРТ-зображення пухлини, що корелюють з густою зернистістю пухлини, є передвісниками доброї відповіді на ЛСР [46]. Крім того, ми не рекомендуємо застосовувати сцинтиграфію соматостатинових рецепторів або негайну відповідь на підшкірну ін'єкцію октреотиду як детермінанти відповіді на ЛСР, оскільки зазвичай вони не допомагають оцінити здатність пухлини до відповіді [93, 136].

#### Відповіді на ЛСР

Часте застосування ЛСР зменшує біль у суглобах, надмірну пітливість, набряк м'язів і тканин і головний біль [137]. ЛСР можуть полегшити головний біль,

<sup>1</sup>Частина 1 надрукована в журналі «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія» 1(53) 2016

діючи безпосередньо безпригнічення ГР і зменшення розміру пухлини [138]. Нормалізація рівня ІФР-1 за допомогою ЛСР досягається у 17–35% пацієнтів (як пацієнтів, що не отримували лікування, так і тих, що перенесли операцію) [139–142]. Нещодавній аналіз британської бази даних з акромегалії показав подібні результати [135]. Попередні дослідження, в яких було продемонстровано вищі показники біохімічного контролю, не враховували гетерогенність пацієнтів, відрізнялися за тривалістю протоколу і включали заздалегідь відібраних пацієнтів із схильністю до відповіді з боку ГР [128]. У 59% пацієнтів ЛСР зменшує розмір пухлини більш ніж на 50% [143], і це зменшення зазвичай корелює з гормональним контролем [143].

Ефективність лікування можна підвищити завдяки застосуванню вищих доз [144], й отримано повідомлення про вищу ефективність при застосуванні октреотиду LAR в дозах до 60 мг/місяць та ланреотиду аутожелю в дозах до 180 мг/місяць. У пацієнтів з доброю відповіддю на низькодозову терапію ЛСР інтервал між введеннями препарату можна збільшити [145].

#### **Побічні ефекти**

Часто спостерігаються спазми в животі, метеоризм і діарея, які зазвичай стають менш вираженими у ході тривалого лікування. До побічних ефектів також належать епізодичні випадки місцевого подразнення шкіри та болю в місці ін'єкції. Менш поширеними ефектами є оборотне випадіння волосся та, в рідкісних випадках, алопеція. Оскільки ЛСР можуть інгібувати секрецію як інсуліну з глюкагоном, так і ГР, контроль глікемії зазвичай поліпшується, але в рідкісних випадках може погіршуватися [146].

**5.4** Ми пропонуємо не виконувати рутинне ультразвукове дослідження органів черевної порожнини для моніторингу наявності жовчнокам'яної хвороби у пацієнтів, які отримують ЛСР (2|⊕⊕○○). Ультразвукове дослідження слід виконувати, якщо у пацієнта присутні ознаки й симптоми жовчнокам'яної хвороби. (2|⊕⊕○○)

#### **Доказові дані**

Камені та осад у жовчному міхурі трапляються приблизно у 25% пацієнтів і зазвичай є безсимптомними. Нещодавнє дослідження показало біохімічні прояви холестатичного синдрому у 4% пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою [147]. Зважаючи на нечасте виникнення захворювань жовчного міхура із клінічною симптоматикою, ми не вважаємо за доцільне здійснювати моніторинг жовчного міхура за допомогою ультразвукового

дослідження. Але після припинення лікування ЛСР можуть з'явитися симптоми обструкції жовчного міхура [148].

#### **Примітки**

Пасиреотид – це новий ЛСР, що демонструє підвищене зв'язування з більшою кількістю SSR, і, за даними дослідження 3 фази, нормалізує рівень ІФР-1 у 35% пацієнтів [140]. Крім побічних ефектів, аналогічних ефектам октреотиду і ланреотиду, пасиреотид викликає гіперглікемію у 57% пацієнтів [140]. Нещодавно було розроблено препарат октреотиду для перорального прийому, який випробовували у здорових добровольців [149]. Зараз проводяться дослідження для оцінки ефективності перорального октреотиду при лікуванні акромегалії.

#### **Пегвісомант**

Пегвісомант – антагоніст рецептора ГР людини – конкурує з ендогенним ГР за зв'язування з його рецептором і блокує периферичне продукування ІФР-1 [150–152]. ГР-секретуюча пухлина гіпофіза не є мішенню цього антагоніста, тому гіперсекреція ГР зберігається під час прийому препарату [153].

Пегвісомант призначають у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій по 10, 15 або 20 мг. У базових дослідженнях [154, 155] дозозалежна нормалізація рівня ІФР-1 досягалася майже у 95% пацієнтів, що отримували до 40 мг препарату щоденно. Згідно з нещодавно опублікованими даними моніторингового дослідження за участю 1288 пацієнтів, рівень ІФР-1 був контрольованим у 63% учасників [156]. Така розбіжність у показниках ефективності, ймовірно, пов'язана з недотриманням режиму лікування в реальній практиці та неналежним титруванням дози порівняно з контрольованими клінічними дослідженнями. Нещодавні дослідження вказують на ефективність прийому препарату раз або двічі на тиждень, проте таке дозування застосовують переважно для комбінацій пегвісоманту з ЛСР (див. розділ 5.7) [157]. Рекомендовано вимірювати рівень ІФР-1 як ефективного біомаркера ефективності препарату. Рівні ГР не слід вважати маркером ефективності пегвісоманту, оскільки гіперсекреція ГР зберігається під час його прийому і пегвісомант впливає на результати аналізів кількісного визначення ГР. Оскільки пегвісомант демонструє сприятливий вплив на контроль глікемії, цей препарат може бути корисним для пацієнтів з акромегалією та супутнім цукровим діабетом [158].

**5.5** Ми пропонуємо виконувати послідовні візуалізаційні дослідження за допомогою МРТ для

оцінки розміру пухлини у пацієнтів, які отримують пегвісомант. (2|⊕⊕○○)

#### **Доказові дані**

Ріст пухлини може спостерігатися у 3–5% пацієнтів, проте неясно, чи він спричинений природною динамікою пухлини чи зменшенням негативного зворотного зв'язку через менші рівні ІФР-1 [159, 160]. Оскільки пегвісомант не пригнічує росту пухлини, ми пропонуємо виконувати послідовні візуалізаційні дослідження через 6 та 12 місяців після початку лікування [161]. Якщо розмір пухлини не змінюється протягом 1 року, ми пропонуємо здійснювати подальші візуалізаційні дослідження 1 раз на рік. У пацієнтів з пухлиною великого розміру, що розташована близько до перехресту зорових нервів і життєво важливих структур ЦНС, ми пропонуємо розглянути можливість застосування альтернативних мішеневих препаратів [162].

#### **Побічні ефекти**

Повідомлялося про реакції в місці ін'єкції у 2,2% пацієнтів, у тому числі місцевий дискомфорт, оборотну ліпогіпертрофію чи ліпоатрофію [163].

**5.6** Ми пропонуємо щомісячно здійснювати моніторинг показників функції печінки протягом перших 6 місяців і надалі 1 раз на 6 місяців у пацієнтів, які отримують пегвісомант, розглядаючи можливість відміни пегвісоманту, якщо рівні трансаміназ підвищуються більш ніж утричі. (2|⊕⊕○○)

#### **Доказові дані**

За даними німецького обсерваційного дослідження, прийом пегвісоманту викликав підвищення рівнів печінкових ферментів у 9% пацієнтів [164]. У нещодавньому обсерваційному дослідженні серед 1178 пацієнтів, у яких було отримано результати аналізів, у 30 учасників (2,5%) рівні аспартатамінотрансферази або аланінамінотрансферази більш ніж утричі перевищували верхню межу норми [156]. Зважаючи на ці дані, слід здійснювати періодичний моніторинг функції печінки, розглядаючи можливість відміни пегвісоманту, якщо показники печінкових проб більш ніж втричі перевищують норму. В одному з досліджень присутність синдрому Жильбера з генотипом UGT1A1\*28 була прогностичним чинником підвищеної гепатотоксичності, викликаній пегвісомантом [165], проте інше дослідження не підтвердило цього результату [166].

#### **Агоніст допаміну**

#### **Доказові дані**

Метааналіз показав, що каберголін дозволяє досягти біохімічного контролю у близько 30%

пацієнтів [167]. Найімовірніше, каберголін є корисним у пацієнтів з тільки злегка підвищеними рівнями ГР та ІФР-1 з супутньою гіперпролактинемією або без неї [168]. Незважаючи на початкову ефективність каберголіну, відповідь на препарат, очевидно, з часом зменшується. Одне з досліджень показало, що після 18 місяців лікування каберголіном контроль відмічався лише у 21% пацієнтів [169]. Отже, можна вважати, що ефективність каберголіну обмежена. Побічні ефекти включають шлунково-кишкові розлади, закладеність носа, втому, ортостатичну гіпотензію та головний біль. Аномалії серцевих клапанів виникають у пацієнтів з хворобою Паркінсона на тлі прийому високих доз каберголіну, проте у більшості досліджень у пацієнтів з пролактиномами, які отримували звичайні дози каберголіну ( $\leq 2,0$  мг/тиж), таких порушень не спостерігалось [170]. Дослідження у 42 пацієнтів з акромегалією, які отримували каберголін з медіаною тривалості лікування 35 місяців, не продемонструвало підвищення ризику прогресуючої патології клапанів [171].

#### **Значення і переваги**

Не існує чіткої позиції щодо частоти моніторингу стану серцевих клапанів у пацієнтів, що приймають каберголін. Для моніторингу патології серцевих клапанів доцільною може бути вихідна ехокардіографія, яку слід періодично повторювати, якщо пацієнт отримує дози  $>2$  мг/тиждень, проте на основі наявних даних літератури неможливо дати чітку рекомендацію щодо періодичності цього обстеження.

#### **Комбінована терапія**

Комбінована медикаментозна терапія може підвищувати ефективність, зменшувати побічні ефекти, асоційовані з окремими препаратами, знижувати частоту ін'єкцій та сумарну дозу препаратів і, ймовірно, забезпечувати економію коштів та покращувати дотримання режиму при довготривалому лікуванні [172].

**5.7** Ми пропонуємо додатково призначати пегвісомант або каберголін пацієнтам з неадекватною відповіддю на ЛСР. (2|⊕⊕○○)

#### **Доказові дані**

#### **ЛСР + пегвісомант**

У дослідженнях за участю пацієнтів, у яких лікування високими дозами ЛСР забезпечувало лише частковий контроль захворювання (неповну нормалізацію рівнів ГР/ІФР-1), додавання пегвісоманту [157, 173, 174] з медіаною дози 60 мг на тиждень (в діапазоні від 20 до 200 мг на

тиждень, у вигляді ін'єкцій 1 чи 2 рази на тиждень) нормалізувало рівень ІФР-1 у 95% пацієнтів [172]. Також можуть поліпшуватися якість життя [175] та контроль розміру пухлини [172]. Однак при застосуванні комбінації ЛСР та пегвісоманту існує підвищений ризик транзиторного підвищення рівнів трансаміназ, що спостерігалось у 27% пацієнтів [172].

#### **ЛСР + каберголін**

При використанні комбінації каберголіну й ЛСР рівні ІФР-1 нормалізувалися у 42–60% пацієнтів, а рівні ГР <2,5 мкг/л досягалися у 21–71% пацієнтів, у яких ці показники не нормалізувались на тлі монотерапії ЛСР [167, 175]. Це вказує на можливість додаткового призначення каберголіну до ЛСР, особливо якщо рівні ГР/ІФР-1 злегка підвищені.

#### **Пегвісомант + каберголін**

У проспективному дослідженні у 24 пацієнтів з акромегалією каберголін у дозі 0,5 мг на добу нормалізував рівень ІФР-1 в 11% учасників, в той час як додатковий прийом пегвісоманту (10 мг на добу) забезпечував нормалізацію ІФР-1 у 68% учасників, а подальша відміна каберголіну зменшувала частку пацієнтів з контролем захворювання до 26% [176]. У ретроспективному дослідженні 14 пацієнтів з акромегалією, що не контролювалася препаратами ЛСР, було переведено на лікування пегвісомантом у дозі 10–30 мг/добу, проте рівні ІФР-1 у них залишалися підвищеними. Додавання каберголіну в кінцевій дозі  $1,5 \pm 0,7$  мг/тиждень зменшувало рівень ІФР-1 на  $18 \pm 27,2\%$ , нормалізуючи показник ІФР-1 у 28% пацієнтів [177]. Це вказує на те, що комбінація пегвісоманту і каберголіну може бути корисною у деяких пацієнтів.

**5.8** Ми пропонуємо застосовувати ЛСР як засіб терапії першої лінії у пацієнтів, яких неможливо вилікувати хірургічним шляхом, пацієнтів з обширною інвазією в кавернозний синус, пацієнтів без стиснення перехреста зорових нервів або пацієнтів, яким операція протипоказана. (2|⊕⊕⊕○)

#### **Доказові дані**

Пацієнти з макроаденомою й асоційованим екстраселярним поширенням пухлини, але без компресійного впливу пухлинної маси, після хірургічного втручання часто потребують допоміжної терапії, оскільки повна резекція пухлини у них неможлива. Призначення ЛСР як засобів первинної терапії асоціювалося з досягненням біохімічного контролю у максимум 70% учасників, хоча подальші дослідження вказують на нижчу лабораторну ефективність [146]. Зменшення

розмірів пухлини на 50% на тлі застосування ЛСР спостерігалось у приблизно 59% пацієнтів і корелює з лабораторною відповіддю [178]. Таким чином, застосування ЛСР для первинної медикаментозної терапії може бути корисним у пацієнтів з екстраселярною локалізацією первинної пухлини, наприклад, у кавернозному синусі, і неможливістю її видалення хірургічним шляхом.

#### **Значення і переваги**

Ми рекомендуємо первинну медикаментозну терапію у пацієнтів, стан яких надто важкий для хірургічного втручання, або пацієнтів, які відмовляються від такого втручання. Фінансові міркування також можуть визначати вибір належного лікування лікарем чи пацієнтом.

**6.0** Променева терапія (ПТ) / стереотаксична променева терапія (СПТ)

**6.1** Ми пропонуємо застосовувати променеву терапію за наявності залишкової пухлинної маси після операції і недоступності, неефективності або непереносимості медикаментозної терапії. (2|⊕⊕○○)

**6.2** Ми пропонуємо віддавати перевагу СПТ над традиційною променевою терапією у пацієнтів з акромегалією, окрім випадків, коли ця методика недоступна, коли у пацієнта спостерігається значна залишкова пухлинна маса або коли пухлина розташована надто близько до перехреста зорових нервів, внаслідок чого пацієнт отримує дозу опромінення понад 8 Гр. (2|⊕⊕○○)

**6.3** Для моніторингу ефективності променевої терапії ми рекомендуємо щорічне повторне визначення рівнів ГР/ІФР-1 після відміни лікарських засобів. (1|⊕⊕⊕○)

#### **Доказові дані**

Як правило, ПТ розглядають не як первинну, а як ад'ювантну терапію у пацієнтів, у яких захворювання не контролюється після хірургічного та медикаментозного лікування [3, 5, 179]. Доцільність ПТ можна розглядати навіть в умовах агресивної пухлини, в тому числі з високою інтенсивністю забарвлення на Ki-67, хоча дослідження цього питання не проводились [179]. Перевага променевої терапії в тому, що вона може забезпечити лабораторний контроль захворювання, скорочуючи необхідність пожиттєвої медикаментозної терапії [5, 180]. Однак для досягнення повного терапевтичного ефекту можуть знадобитися роки, а деякі групи пацієнтів можуть демонструвати обмежену відповідь на ПТ [181, 182]. Тому в період очікування відповіді на променеву

терапію слід застосовувати медикаментозне лікування. Після ПТ ми рекомендуємо періодичну відміну медикаментозного лікування на 1–3 місяці (залежно від препарату) для повторної оцінки рівнів ГР та ІФР-1.

У пацієнтів, за якими здійснювали подальше спостереження протягом 15 років, показники ремісії після СПТ становили 10–60% [183–186]. СПТ включає кілька варіацій, кожна з яких передбачає випромінення фотонів високої енергії: гамма-ніж, кібер-ніж та лінійний прискорювач. Протонна терапія, яка використовує пучок протонів, також застосовується як СПТ. Таким чином, пацієнт може отримувати СПТ у вигляді однократної дози (як у випадку застосування гамма-ножа) або кількох фракцій. При розгляді можливості застосування СПТ критичну роль відіграє визначення відстані від пухлини до зорового апарату, оскільки для зменшення радіаційного ушкодження хіазми дуже важливо, щоб доза опромінення перехресту зорових нервів становила менше ніж 8 Гр [187]. Хоча загальна ефективність СПТ може бути аналогічною ефективності звичайної ПТ, час до настання ремісії при застосуванні СПТ може бути меншим [186]. Крім того, СПТ може бути більш привабливою для пацієнтів порівняно із звичайною ПТ через меншу тривалість лікування.

**6.4** Ми рекомендуємо щорічно визначати рівні гормонів у пацієнтів після ПТ для виявлення можливого гіпопітуїтаризму й інших відстрочених побічних ефектів опромінення. (1|⊕⊕⊕⊕)

#### **Доказові дані**

Через 5–10 років захворювання у понад 50% пацієнтів виникає гіпопітуїтаризм, поширеність якого зростає з часом [182, 188–190]. Показники поширеності гіпопітуїтаризму після СПТ і після звичайної ПТ видаються схожими [190–192]. Ризик порушення мозкового кровообігу у пацієнтів з акромегалією підвищується після застосування традиційної ПТ [44]. Ускладнення звичайної ПТ у пацієнтів з пухлинами гіпофіза включають радіаційне ушкодження черепно-мозкових нервів, вторинні пухлини, радіонекроз і когнітивні зміни [193–197]. Радіонекроз є рідкісним ускладненням СПТ з використанням гамма-ножа [198]. Було висунуто припущення, що ЛСР можуть обмежувати ефективність ПТ, хоча це припущення ґрунтувалось на нерандомізованих і ретроспективних дослідженнях і було спростоване подальшими дослідженнями [183, 199, 200]. Відповідно, жодних підстав для призупинення лікування ЛСР на час ПТ

немає.

### **7.0 Особливі обставини**

#### **Гігантизм**

**7.1** У пацієнтів з таким рідкісним проявом захворювання, як гігантизм, ми рекомендуємо застосовувати стандартні підходи до нормалізації гіперсекреції ГР та ІФР-1, описані в інших розділах цих настанов. (1|⊕⊕⊕⊕)

#### **Доказові дані**

Гігантизм спричиняється дуже рідкісними спорадичними або родинними аденомами, що секретують ГР і виникають у дитячому віці або в період статевого дозрівання [201]. Гіперсекреція ГР, що виникає до закриття епіфізарних зон росту, призводить до надмірного лінійного росту й фенотипових ознак гігантизму через підвищення рівнів як ГР, так і ІФР-1 [201]. Ці негативні впливи надмірної секреції ГР та ІФР-1 на тканини скелету великою мірою необоротні. Ведення пацієнтів з гігантизмом повинно чітко спрямовуватися на досягнення швидкого і стійкого зниження гіперсекреції гормонів, а також резекцію, абляцію або контроль пухлинної маси в гіпофізі.

Оскільки гігантизм трапляється надзвичайно рідко, рекомендації щодо лікування на принципах доказової медицини підкріплюються лише дуже малою кількістю повідомлень про неконтрольовані одиничні випадки або серії випадків. Ці пухлини завжди великого розміру, зазвичай інвазивні і часто асоціюються з гіперсекрецією кількох гормонів (особливо пролактину). Відповідно, ведення пацієнтів з цими пухлинами може вимагати застосування кількох підходів, в тому числі поєднання кількох хірургічних процедур з комбінованою медикаментозною терапією і ПТ. Першою лінією терапії є хірургічне втручання, хоча часто виникає необхідність в ад'ювантній терапії. Успішними варіантами лікування були медикаментозна терапія октреотидом LAR [202] та застосування пегвісоманту в пацієнтів, резистентних до ЛСР, для контролю соматичних ускладнень і швидкості росту [203–205].

#### **Вагітність**

**7.2** Ми пропонуємо відмінити препарати ЛСР тривалої дії і пегвісомант приблизно за 2 місяці до спроби зачати дитину, за потреби застосовуючи октреотид короткої дії до зачаття. (2|⊕⊕○○)

**7.3** Ми рекомендуємо призупинити медикаментозну терапію акромегалії на час вагітності і застосовувати її лише для контролю росту пухлини і головного болю. (1|⊕⊕○○)

7.4 Ми пропонуємо проводити регулярні дослідження полів зору під час вагітності у пацієнтів з макроаденомами. (2)⊕⊕⊕⊕○

7.5 Ми пропонуємо не здійснювати моніторинг рівнів ГР та/або ІФР-1 під час вагітності. (2)⊕⊕⊕⊕○

#### **Доказові дані**

У всіх вагітних пацієнок з акромегалією має місце автономна секреція плацентою ГР. Тому у крові вагітних пацієнок з акромегалією наявні як гіпофізарна форма ГР, так і плацентарна форма ГР [206], і стандартні аналізи зазвичай не дають можливості розрізнити ці форми [207]. Обидві форми ГР є біологічно активними, стимулюють продукцію ІФР-1 і можуть підвищувати рівні ІФР-1 понад вікову норму [207, 208]. Таким чином, моніторинг сироваткового рівня ГР або ІФР-1 має обмежене значення у вагітних пацієнок.

У вагітних пацієнок з акромегалією існують побоювання щодо можливого стимулюючого впливу вагітності на розмір соматотрофної пухлини, наслідків для матері у зв'язку з надлишком ГР та безпечності лікарських засобів, що використовуються для лікування акромегалії [209]. У чотирьох пацієнок, в тому числі у пацієнки з прогресуючою втратою поля зору, описано ріст пухлини і кровотечі під час вагітності [146, 210–213]. Таким чином, слід здійснювати клінічний моніторинг пацієнтів з акромегалією і макроаденомами на наявність головного болю і симптомів порушення зору.

Через індуковану ГР інсулінорезистентність у пацієнок з акромегалією злегка підвищується ризик гестаційного діабету [214]. Ризик гестаційної артеріальної гіпертензії також дещо збільшується [214]. Показано, що захворювання серця не становлять проблеми у вагітних жінок з акромегалією [209, 213–215]. У разі посилення головного болю та/або наявності доказів пухлинного росту слід розглянути можливість медикаментозної терапії [216]. За даними аналізу лікування майже 800 пацієнок з пролактиномами показано, що каберголін є безпечним для плоду, що розвивається [217]; ці дані зменшують занепокоєння щодо його використання у пацієнтів з акромегалією. Отримано дані щодо менш ніж 50 вагітних пацієнок, які на момент зачаття приймали ЛСР; жодних вад розвитку у їхніх дітей не виявлено [209, 214, 215, 218]. Проте повідомлялося про зменшення артеріального маткового кровотоку на тлі застосування октреотиду короткої дії [218], і в

одного плода, очевидно, спостерігалася затримка внутрішньоутробного росту, яка відповідала на лікування низькими дозами октреотиду LAR [214]. Октреотид зв'язується з рецепторами соматостатину в плаценті [218] і проникає через плацентарний бар'єр [218]; таким чином, він може впливати на розвиток тих тканин плода, в яких поширені рецептори соматостатину, особливо в головному мозку. З огляду на обмеженість даних, що підтверджують безпечність, ми рекомендуємо відмінити депо-препарати ЛСР тривалої дії, якщо планується вагітність, і користуватися засобами контрацепції за умови прийому цих препаратів. Для контролю захворювання в очікуванні зачаття можна здійснювати підшкірні ін'єкції октреотиду короткої дії. Враховуючи тривалий перебіг захворювання у більшості пацієнтів з акромегалією, переривання медикаментозної терапії на 9–12 місяців не повинно мати особливо несприятливого впливу на довгострокові наслідки лікування. З іншого боку, ці препарати можуть контролювати пухлинний ріст, і в разі пухлин, які збільшуються в розмірах, може бути виправданою повторна терапія цими препаратами під час вагітності на протигагу операції. Пегвісомант, що є антагоністом рецепторів ГР, призначався двом вагітним пацієнкам з акромегалією і не завдав жодної шкоди [209, 219], але безпечність цього препарату, безсумнівно, не встановлена, тому ми рекомендуємо не використовувати його під час вагітності.

#### **ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ПОСИЛАНЬ<sup>2</sup>**

129. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2957–2968.
130. Bevan JS, Newell-Price J, Wass JA, et al. Home administration of lanreotide autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:343–349.
131. Salvatori R, Woodmansee WW, Molitch M, Gordon MB, Lomax KG. 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;17:13–21.
132. Schopohl J, Strasburger CJ, 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*

<sup>1</sup>Перша частина переліку надрукована в журналі «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія» 1(53) 2016.

- Endocrinol Diabetes. 2011;119:156–162.
133. *Ezzat S, Kontogeorgos G, Redelmeier DA, Horvath E, Harris AG, Kovacs K.* In vivo responsiveness of morphological variants of growth hormone-producing pituitary adenomas to octreotide. *Eur J Endocrinol.* 1995;133:686–690.
  134. *Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S.* The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6290–6295.
  135. *Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JA, Trainer PJ.* 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;79:689–699.
  136. *Plöckinger U, Bäder M, Hopfenmüller W, Saeger W, Quabbe HJ.* 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;136:369–376.
  137. *Caron P, Bex M, Cullen DR, et al.* One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide autogel. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:734–740.
  138. *Levy MJ.* The association of pituitary tumors and headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11:164–170.
  139. *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;99:1282–1290.
  140. *Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al.* Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:791–799.
  141. *Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KS, Marek J.* 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;13:18–28.
  142. *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;66:859–868.
  143. *Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S.* Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One.* 2012;7:e36411.
  144. *Fleseriu M.* Clinical efficacy and safety results for dose escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review. *Pituitary.* 2011;14:184–193.
  145. *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;161:331–338.
  146. *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;91:1397–1403.
  147. *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;31:704–710.
  148. *Paisley AN, Roberts ME, Trainer PJ.* Withdrawal of somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly is associated with an increased risk of acute biliary problems. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:723–726.
  149. *Tuvia S, Atsmon J, Teichman SL, et al.* Oral octreotide absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and effective growth hormone suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2362–2369.
  150. *Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ.* Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev.* 2002;23:623–646.
  151. *Chen WY, Wight DC, Wagner TE, Kopchick JJ.* Expression of a mutated bovine growth hormone gene suppresses growth of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:5061–5065.
  152. *Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, van der Lely AJ.* Clinical review 166: growth hormone receptor antagonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1503–1511.
  153. *Katznelson L.* Pegvisomant for the treatment of acromegaly-translation of clinical trials into clinical practice. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.*

- 2007;3:514–515.
154. *Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al.* Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000;342:1171–1177.
  155. *van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al.* Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet.* 2001;358:1754–1759.
  156. *van der Lely AJ, Biller BM, 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;97:1589–1597.
  157. *Neggens SJ, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ.* Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients. *Pituitary.* 2011;14:253–258.
  158. *Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al.* Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5684–5691.
  159. *Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al.* Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3400–3407.
  160. *Frohman LA, Bonert V.* Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. *Pituitary.* 2007;10:283–289.
  161. *Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, et al.* Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E251–E259.
  162. *Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, et al.* Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:552–558.
  163. *Bonert VS, Kennedy L, Petersenn S, Barkan A, Carmichael J, Melmed S.* Lipodystrophy in patients with acromegaly receiving pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3515–3518.
  164. *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;156:75–82.
  165. *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;95:2147–2154.
  166. *Filopanti M, Barbieri AM, Mantovani G, et al.* Role of UGT1A1 and ADH gene polymorphisms in pegvisomant-induced liver toxicity in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:247–254.
  167. *Sandret L, Maison P, Chanson P.* Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1327–1335.
  168. *Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al.* Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:374–378.
  169. *Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Khandji AG, Post KD.* Cabergoline therapy of growth hormone & growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary.* 2004;7:21–30.
  170. *Valassi E, Klibanski A, Biller BM.* Clinical review#: potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1025–1033.
  171. *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:E1714–E1719.
  172. *Neggens SJ, de Herder WW, Janssen JA, Feelders RA, van der Lely AJ.* 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;160:529–533.
  173. *Jørgensen JO, 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;90:5627–5631.
  174. *Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ.* 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;71:549–557.
  175. *Neggens SJ, van Aken MO, de Herder WW, et al.* Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3853–3859.
  176. *Higham CE, Atkinson AB, 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;97:1187–1193.
177. Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Paniagua AE, et al. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. *Pituitary.* 2013;16:101–108.
  178. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, 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;91:2112–2118.
  179. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary.* 2009;12:3–10.
  180. Molitch ME, Grossman AB. Pituitary radiotherapy. *Pituitary.* 2009;12:1–2.
  181. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. 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;91:1239–1245.
  182. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, et al. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:210–216.
  183. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4483–4488.
  184. Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: imaging, visual and endocrine results. *Acta Neurochir Suppl.* 1994;62:33–38.
  185. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *J Neurosurg.* 2002;97:525–530.
  186. Lee CC, Vance ML, Xu Z, et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1273–1281.
  187. Ronchi CL, 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;71:846–852.
  188. Barrande 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;85:3779–3785.
  189. Biermasz NR, Dulken HV, Roelfsema F. Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:321–327.
  190. Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2068–2071.
  191. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2476–2482.
  192. Jezková J, Marek J, Hána V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly—long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:588–595.
  193. Erfurth EM, Bülow B, Mikoczy Z, Svahn-Tapper G, Hagmar L. Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary tumour? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:613–616.
  194. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:800–804.
  195. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RC. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumours on cognitive function and quality of life. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004;16:233–237.
  196. Peace KA, Orme SM, Padayatty SJ, Godfrey HP, Belchetz PE. Cognitive dysfunction in patients with pituitary tumour who have been treated with transfrontal or transsphenoidal surgery or medication. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:391–396.
  197. Rowe J, Grainger A, Walton L, Silcocks P, Radatz M, Kemeny A. Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2007;60:60–65; discussion 65–66.
  198. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagnathan J, Jane JA Jr, Oskouian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *J Neurooncol.* 2004;69:257–272.
  199. Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1287–1289.
  200. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg.* 2007;106:833–838.
  201. Eugster EA, Pescovitz OH. Gigantism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4379–4384.

202. Maheshwari HG, Prezant TR, Herman-Bonert V, Shahinian H, Kovacs K, Melmed S. Long-acting peptidomimergic control of gigantism caused by pituitary acidophilic stem cell adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3409–3416.
203. Rix M, Laurberg P, Hoejberg AS, Brock-Jacobsen B. Pegvisomant therapy in pituitary gigantism: successful treatment in a 12-year-old girl. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:195–201.
204. 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;115:198–202.
205. Goldenberg N, Racine MS, Thomas P, Degnan B, Chandler W, Barkan A. Treatment of pituitary gigantism with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2953–2956.
206. Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G, Frankenne F. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:725–731.
207. Frankenne F, Closset J, Gomez F. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:1171–1980.
208. Eriksson L, Frankenne F, Edèn S, Hennen G, Von Schoultz B. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy—lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:949–953.
209. Cheng V, Faiman C, Kennedy L, et al. Pregnancy and acromegaly: a review. *Pituitary.* 2012;15:59–63.
210. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med.* 1994;121:473–477.
211. 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;44:117–120.
212. Kasuki L, Neto LV, Takiya CM, Gadelha MR. Growth of an aggressive tumor during pregnancy in an acromegalic patient. *Endocr J.* 2012;59:313–319.
213. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:279–284.
214. 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;95:4680–4687.
215. Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:264–271.
216. Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:727–731.
217. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:885–896.
218. Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:668–677.
219. Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzimer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3374–3377.

Підготував М.Л. Кирилюк