

Коморбідність при акромегалії: пацієнторієнтована терапевтична тактика

Незважаючи на наявність доволі чітких рекомендацій із ведення пацієнтів з акромегалією (АМ), на практиці лікарі часто стикаються з неефективністю обраного лікування. Про особливості терапії АМ з урахуванням коморбідної патології йшлося в доповіді провідного наукового співробітника відділу орфанних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), кандидата медичних наук Лариси Андріївни Луценко в рамках чергового засідання науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» яке відбулося на початку листопада 2021 року.

Ключові слова: акромегалія, соматотропний гормон, інсуліноподібний фактор росту-1, пегвісомант, ліганди соматостатинових рецепторів, цукровий діабет, коморбідна патологія.



Л.А. Луценко

У разі недостатнього контролю над пегвісомантом АМ організм людини впродовж тривалого часу зазнає впливу високих рівнів соматотропного гормону (СТГ) й інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1). Це супроводжується низкою потенційних ризиків для здоров'я, що відображено в таблиці 1.

Безумовно, трансфеноїдальна операція є першою лінією лікування АМ в більшості пацієнтів (Katznelson et al., 2014). У разі ремісії потреби в подальшому лікуванні немає, однак лікар має проводити моніторинг біохімічних показників (ІФР-1 щороку і спорадичний рівень СТГ) для раннього виявлення рецидиву. На жаль, хвороба може повернутися навіть через 20 років після успішного оперативного втручання, що обов'язково треба враховувати в клінічній практиці.

Мета лікування АМ (ААСЕ 2011/ ААСЕ 2014/АСЕ 2018):

- видалення пухлини гіпофіза (резекція або стабілізація розмірів);
- нормалізація рівнів СТГ та ІФР-1;
- збереження функціональної активності гіпофіза;
- зменшення вираженості клінічних симптомів захворювання (стабілізація або зворотний розвиток);
- запобігання розвитку рецидивів.

Все зазначене вище спрямоване не лише на підвищення якості життя пацієнтів, але й на збільшення його тривалості.

Для контролю ефективності лікування необхідно використовувати критерії активності АМ (табл. 2). Мети лікування можна досягти тільки на стадії контролю.

Якщо пацієнтові була проведена трансфеноїдальна операція, задачею практикуючого ендокринолога є післяопераційний моніторинг, який проводиться з метою оцінки стану післяопераційного поля і функції гіпофіза. Це дає можливість оцінити ефективність проведеного лікування і, за потреби, вчасно розпочати медикаментозну чи променевою терапію. Детальні рекомендації щодо частоти і параметрів післяопераційного супроводу пацієнта на амбулаторному етапі відображені в таблиці 3.

На жаль, ефективність хірургічного лікування в середньому становить 65%. Відповідно, у третини пацієнтів відбувається рецидив АМ і виникає потреба в медикаментозному чи променевою лікуванні майже відразу після операції.

Варто пам'ятати, що променевою терапією часто супроводжується низкою ускладнень, які можуть виникати в різні строки після її початку. Найпоширенішими з них є:

- пошкодження навколишніх тканин мозку (післяпроменевої набряк ділянки гіпофіза, крововиливи в гіпофіз, скроневая епілепсія);

- зорові порушення (парез ококорухового нерва, транзиторний птоз, часткова або повна атрофія зорових нервів);
- післяпроменева гіперпролактинемія;
- ураження судин головного мозку (не залежить від рівнів СТГ й ІФР-1, розміру пухлини, поширення її за межі турецького сідла або наявності гіпопітuitarизму);
- нейropsychологічні зміни, порушення когнітивних функцій центральної нервової системи (погіршення пам'яті, вербальної функції, депресія);
- розвиток гіпопітuitarизму.

Ступінь гіпопітuitarизму позитивно корелює з тривалістю післяпроменевого періоду. Так, через 2-5 років після променевої терапії зниження функції гіпофіза спостерігають у 10-29% пацієнтів, тоді як через 16 років гіпопітuitarизм виникає в 60% хворих.

Крім того, навіть після променевого лікування пацієнт певний час потребує медикаментозної корекції. Саме тому променевою лікування є терапією третьої лінії та застосовується після оцінки всіх можливих ризиків.

Таким чином, медикаментозне лікування відіграє важливу роль у лікуванні АМ. Показанням для медикаментозної терапії є (Paragliola R.M. et al., 2018):

- нерадикальність проведеної трансфеноїдальної аденомектомії;
- очікування ефекту променевої терапії;
- наявність протипоказань до оперативного лікування у зв'язку із соматичним статусом пацієнта;
- особливості росту пухлини;
- відмова хворого від хірургічного втручання.

За реальних умов ми не можемо призначити пацієнтові то один препарат, то інший або підбирати ефективну терапію суто емпірично. Треба пам'ятати про ризики, пов'язані з тривалим впливом високих доз СТГ й ІФР-1, і використовувати всі доступні на сьогодні дані для максимально швидкої оптимізації лікування.

Саме неконтрольовано високий рівень ІФР-1 є чинником розвитку супутніх захворювань у пацієнта з АМ. Пегвісомант контролює ІФР-1 у 97% (Van der Lely A.J. et al., 2001). Так, відповідно до оновлених у 2021 р. рекомендацій Товариства з вивчення гіпофіза (The Pituitary Society) щодо лікування АМ, застосування пегвісоманту в 73% випадків демонструє біохімічний контроль із дуже низькими показниками короточасного підвищення рівня трансаміназ і 6,8% росту пухлини (за даними МРТ). У пацієнтів із ЦД використання пегвісоманту покращує

Продовження на стор. 16.

Орган	Ускладнення
Нервова система	<ul style="list-style-type: none"> • головний біль; • порушення слуху і зору; • карпальний тунельний синдром; • порушення психічного здоров'я (депресія, зміни особистості)
Респіраторний апарат	<ul style="list-style-type: none"> • синдром нічного апное
Серцево-судинна система	<ul style="list-style-type: none"> • порушення серцевого ритму; • гіпертрофія міокарда; • ураження клапанів серця; • артеріальна гіпертензія (АГ)
Підшлункова залоза	<ul style="list-style-type: none"> • цукровий діабет (ЦД); • інсулінорезистентність
Товстий кишечник	<ul style="list-style-type: none"> • поліпи; • рак
Кістково-м'язова система	<ul style="list-style-type: none"> • артрити; • збільшення кистей і стоп

Стадії акромегалії	Критерії стадії
Активна стадія	<ul style="list-style-type: none"> • Спорадичний рівень СТГ >1 нг/мл • Рівень СТГ при ОГТТ >1 нг/мл • Підвищений рівень ІФР-1 • Клінічна активність захворювання
Стадія контролю	<ul style="list-style-type: none"> • Спорадичний рівень СТГ <1 нг/мл • Рівень СТГ при ОГТТ <1 нг/мл • Рівень ІФР-1 відповідає віковій нормі

Примітка. ОГТТ – оральний глюкозотолерантний тест.

Строки післяопераційного тестування	Дослідження	Мета	Результат
1-й день	СТГ баз.	Оцінка ефективності проведеного оперативного лікування	<2 нг/мл
Через 12 тиж	СТГ (ОГТТ)	Підтвердження хірургічної ремісії	<1 нг/мл
Через 6-12 тиж	Функція гіпофіза	Оцінка необхідності призначення замісної терапії	
Через 12 тиж	МРТ	Виявлення залишкової тканини й оцінка стану операційного поля	
Через 3-6 міс	ІФР-1	Титування терапевтичної дози й оцінка адекватності медикаментозної терапії	У межах референсних значень

Діюча речовина	Частка хворих із відсутністю компенсації, %
Октреотид (20 мг)	76
Ланреотид (120 мг)	49
Пегвісомант	5-37
Пасиреотид	46-69
Каберголін	78
Бромокриптин	83

Коморбідність при акромегалії: пацієнторієнтована терапевтична тактика

Продовження. Початок на стор. 15.

Таблиця 5. Вплив різних видів терапії АМ на вуглеводний обмін (Brief C. et al., 2019; Cozzolino A. et al., 2018; Shen M. et al., 2018; Shimon I. et al., 2018; Brue T. et al., 2019; Feola T. et al., 2019; Franck S.E. et al., 2016; De Morinia L. et al., 2007; Ferrau F. et al., 2018)

	Рівень глюкози плазми натще	Рівень HbA _{1c}	Функція β-клітин підшлункової залози	Чутливість до інсуліну
Нейрохірургічне лікування	↓	↓	Покращується	↑
ЛСР I покоління (октреотид, ланреотид)	↔/↑	↔/↑	↔	↔/↑
ЛСР II покоління (пасиреотид)	↑	↑	Погіршується	↓
Антагоніст СТГ (пегвісомант)	↓	↓	Покращується	↑
Комбінована терапія	↓	↓	Покращується	↔/↑
Агоністи дофаміну	↔	↔	Покращується	↑

Примітки. HbA_{1c} – глікований гемоглобін; ЛСР – ліганди соматостатинових рецепторів.

метаболізм глюкози незалежно від контролю ІФР-1, але не впливає на кінцеві глікемічні показники в пацієнтів без ЦД. Хворим на ЦД і особам із вищим ІМТ потребуються вищі дози пегвісоманту і швидше титрування для досягнення нормалізації ІФР-1 (Fleseriu M. et al., 2021).

Отже, передусім необхідно враховувати залежність ефективності медикаментозного лікування від діючої речовини препарату, що відображено в таблиці 4 (Katznelson L. et al., 2014).

Таким чином, 3/4 пацієнтів на октреотиді і половина хворих, які отримують ланреотид, потребуватимуть посилення медикаментозної терапії, при виборі якої потрібно обов'язково враховувати можливі ускладнення, а також коморбідні стани, які є частими у хворих з АМ. Найпоширенішими з них є:

- ЦД;
- АГ;
- ураження клапанного апарату серця;
- аритмії та порушення серцевої провідності;
- синдром обструктивного апное сну;
- головний біль;
- новоутворення (поліпи товстого кишечника, доброякісні утворення);

- зміни в скелетно-м'язовому апараті (артропатії, остеопороз, компресійні переломи хребців, карпальний тунельний синдром);
- дисліпідемія.

Щодо частоти онкологічних захворювань при АМ, то інформацію про це можна знайти вкрай суперечливо (Ara M. et al., 2012). Так, за даними різних авторів, злоякісні новоутворення є причиною смерті в 9-50% хворих з АМ (у середньому 24%). Незважаючи на такий широкий діапазон, єдине, що можна стверджувати напевно, це те, що зв'язок, безумовно, є: ризик розвитку злоякісних пухлин різних органів у хворого з АМ у 1,5-4 рази вищий, ніж у загальній популяції. Відповідно, швидке досягнення контролю захворювання необхідно ще й для зниження ризику розвитку онкопатології.

Якщо говорити про патологію серцево-судинної системи, то найперше варто згадати про АГ. Вона виникає в 40-50% хворих і є одним із найсильніших негативних прогностичних факторів смертності при АМ (Ковалева Ю.А. та співавт., 2016). Вибір антигіпертензивного препарату для корекції артеріального тиску при АМ не відрізняється від загальних підходів до лікування АГ. Проте необхідно зазначити, що в разі досягнення біохімічного

контролю АМ ми впливаємо на патогенетичні складові АГ, і тиск починає знижуватися. Відповідно, таким пацієнтам потрібно зменшувати дозу гіпотензивних препаратів, але в жодному разі не відмінити терапію АМ через виникнення епізодів гіпотензії.

Ще одним частим серцево-судинним ускладненням є акромегалічна кардіоміопатія, поширеність якої і 3,3-14,2 рази вища, ніж у загальній популяції. Клапанні порушення спостерігають у 86% пацієнтів з АМ в активній стадії, тоді як у разі контролю захворювання їх частота становить 73%.

Зазначимо, що лікування АМ дає можливість скорегувати згадані стани і зменшити прояви гіпертрофії міокарда і серцевої дисфункції на початковому і проміжному етапах розвитку серцево-судинної патології, але не в разі формування декомпенсованого стану. Саме тому рання діагностика й адекватна терапія є запорукою запобігання кардіоваскулярним ускладненням.

Не менш поширеними в пацієнтів з АМ є зміни з боку кістково-м'язової системи. Під впливом СТГ й ІФР-1 виникає гіпертрофія хрящів, слабкість сухожиль, збільшуються верхня і нижня щелепи, розвиваються остеопіти з подальшим руйнуванням суглобів, виникає остеопороз/остеопенія.

У пацієнтів із такими факторами ризику, як жіноча стать, похилий вік, супутнє ожиріння і висока активність захворювання, нерідко спостерігають ураження суглобів, переважно – колінний і кульшовий суглоби. Своєю чергою, у чоловіків, особливо з гіпогонадизмом, частіше виникають компресійні переломи хребців.

Одним із важливих симптомів АМ є м'язова слабкість. Буває на прийом звертаються кремезні чоловіки з вираженою м'язовою гіпертрофією, які через слабкість не спроможні пройти навіть мінімальну відстань, а витримувати серйозніші фізичні навантаження й поготів.

Лікування таких станів також неможливе без адекватного патогенетичного лікування АМ. На стадії контролю

(не раніше ніж через 6 міс) можна призначити додаткове лікування, наприклад фізіотерапію, системну і/або внутрішньосуглобову протизапальну і знеболювальну терапію, ендопротезування.

Окремо хотілося б зупинитися на ЦД, який виникає в 16-56% хворих з АМ (Pivonello R. et al., 2017; Brit C. et al., 2019). Такі розлади вуглеводного обміну, як порушення толерантності до глюкози і гіперглікемія натще, виникають у 6-45% і 7-22% пацієнтів відповідно. В основі цих розладів лежить інсулінорезистентність, яка розвивається під впливом високих доз ІФР-1.

Частота ЦД залежить і від тривалості АМ: при стажі захворювання менш ніж 8 років ЦД розвивається в 40,6% хворих, тоді як через ≥15 років – у 60,5%.

- Фактори ризику розвитку ЦД при АМ:
- загальнопопуляційні – вік, жіноча стать, обтяжений анамнез за ЦД 2 типу, АГ, порушення ліпідного обміну;
 - специфічні для АМ – тривалість і активність захворювання, призначене лікування.

Аби вберегти пацієнтів від розвитку ЦД та пов'язаних із ним ускладнень, необхідно враховувати вплив різних препаратів для лікування АМ на вуглеводний обмін (табл. 5).

Таким чином, призначення ЛСР II покоління (пасиреотид) в пацієнтів з АМ і порушеннями вуглеводного обміну, особливо декомпенсованим ЦД, призведе до ще глибших метаболічних порушень. Відповідно, перевагу потрібно віддавати препаратам, які позитивно впливатимуть як на функцію β-клітин підшлункової залози, так і на чутливість до інсуліну, наприклад пегвісоманту.

Ще одним фактором, який варто враховувати при персоналізованому підході до лікування АМ, є наявність або відсутність предикторів чутливості та резистентності до медикаментозного лікування, детально відображених в таблиці 6 (Katznelson L. et al., 2014).

Звичайно, деякі з цих параметрів, зокрема експресія білка Zsc-1, рівень експресії sst 2A, співвідношення sst2/sst5, не завжди можливо і зручно використовувати в реальній клінічній практиці. Проте, такі показники, як розмір пухлини, інтенсивність МР-сигналу, рівень ІФР-1, а також характеристики і дані анамнезу пацієнта, обов'язково треба враховувати під час вибору оптимального препарату.

Таким чином, підхід до лікування АМ має враховувати як патогенетичну основу захворювання, так і коректувати, або принаймні не погіршувати, наявні ускладнення і коморбідні стани. Лише клініко-метаболічний контроль дасть можливість досягти мети лікування – знизити ризик смертності і підвищити якість і тривалість життя пацієнтів. Незважаючи на обраний підхід до терапії, ведення пацієнта має охоплювати моніторинг як основних клінічних показників, що характеризують перебіг АМ, так і ризиків, пов'язаних із лікуванням.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

За підтримки представництва компанії «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.

PP-SOM-UKR-0034

Таблиця 6. Предиктори чутливості та резистентності до призначеного медикаментозного лікування (Katznelson L. et al., 2014)

Фармакологічний клас препаратів	Предиктори чутливості	Предиктори резистентності
ЛСР I покоління (октреотид, ланреотид)	Високий рівень експресії 2 sst2A. Високе співвідношення sst2/sst5. Щільногранульовані пухлини. Низький індекс Ki-67. Попередня променева терапія. Низький рівень експресії білка β-аррестину і високе співвідношення sst2/β-аррестин. Гіпоінтенсивний МР-сигнал на T2-зважених зображеннях. Малий розмір пухлини. ↓ ІФР-1 >60% від вихідного рівня через 3 дні введення октреотиду короткої дії в дозі 100 мкг підшкірно тричі на добу. Рівень СТГ <9 нг/мл через 2 год після введення октреотиду короткої дії. Середній і похилий вік.	Низький рівень експресії sst2A. Низьке співвідношення sst2/sst5. Слабогранульовані і змішані пухлини. Високий індекс Ki-67. Інвазивний ріст пухлини, що не дає можливості провести її повну резекцію. Низький рівень експресії білка AIP або мутація гена AIP. Низький рівень експресії білка Zsc-1. Втрата експресії білка E-кадгерину в соматотропіномі. Високий рівень експресії білка β-аррестину і низьке співвідношення sst2/β-аррестин. Гіперінтенсивний МР-сигнал на T2-зважених зображеннях. Великий розмір пухлини. ↓ ІФР-1 <30% від вихідного рівня через 3 дні введення октреотиду короткої дії в дозі 100 мкг підшкірно тричі на добу. Рівень СТГ >9 нг/мл через 2 год після введення октреотиду короткої дії. Молодий вік
ЛСР II покоління (пасиреотид)	Високий рівень експресії sst5	Низький рівень експресії sst5
Агоністи дофаміну	Високий рівень експресії дофамінових рецепторів D2. Вихідний рівень ІФР-1 менш ніж у 1,5-2 рази перевищує верхню межу референсного інтервалу	Низький рівень експресії дофамінових рецепторів D2. Вихідний рівень ІФР-1 більш ніж у 1,5-2 рази перевищує верхню межу референсного інтервалу
Антагоніст рецепторів СТГ (пегвісомант)	Чоловіча стать, низький ІМТ, нижчі рівні ІФР-1 на момент встановлення діагнозу, попередня променева терапія, відсутність порушень вуглеводного обміну	

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла; ЛСР – ліганди соматостатинових рецепторів.



СОМАВЕРТ
ПЕГВІСОМАНТ

КОНТРОЛЬ ІФР - 1 СВІДЧИТЬ ПРО КОНТРОЛЬ АКРОМЕГАЛІЇ^{1,2}

«Життя кидає виклик,
принаймні зараз
я відчуваю
повернення до себе»

Лаурен живе
з акромегалією
з 2015 року

СОМАВЕРТ В МОНОТЕРАПІЇ

НОРМАЛІЗУЄ РІВНІ ІФР-1
У 82% ПАЦІЄНТІВ
НА 12-Й ТИЖДЕНЬ ЛІКУВАННЯ^{*3}

ГАРАНТОВАНО ПОКРАЩУЄ
ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ^{3,4,5}

ДІЙТЕ ЗАРАЗ, ЩОБ ДОСЯГТИ КОНТРОЛЮ АКРОМЕГАЛІЇ У ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

СОМАВЕРТ (пегвісомант) по 10 мг, 15 мг, 20 мг або 30 мг; ліофілізат та розчинник для розчину для ін'єкцій; по 10 флаконів з ліофілізатом у проміжній картонній коробці; 3 проміжні картонні коробки, 30 попередньо наповнених шприців з розчинником по 1 мл, 30 безпечних голків у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Сомаверт показаний для лікування акромегалії в пацієнтів, які мали недостатню відповідь на хірургічне втручання чи радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними. Метою лікування є нормалізація рівня інсуліноподібного фактора росту I (ІФР-I) в сироватці крові. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована навантажувальна доза препарату Сомаверт становить 80 мг підшкірно під наглядом лікаря. З наступного дня після введення навантажувальної дози пацієнт повинен отримувати підшкірні ін'єкції препарату Сомаверт по 10 мг щоденно. Потім дозу титрують до нормалізації концентрації ІФР-I у сироватці крові (концентрацію ІФР-I у сироватці слід вимірювати кожні 4–6 тижнів). Рекомендований діапазон дозування – від 10 до 30 мг підшкірно 1 раз на добу, а максимальна добова доза становить 30 мг підшкірно 1 раз на добу. Більш детально – див. інстр.

Протипоказання. Не можна застосувати препарат Сомаверт, якщо у пацієнта є алергія на діючу речовину або будь-які інші інгредієнти препарату.

Побічні реакції. Гіпоглікемія, асоційована зі зниженням рівня гормону росту, в пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівня біохімічних показників функції печінки, перехресна реактивність із кількісним визначенням гормону росту, ліпогіпертрофія, системні реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, ларингоспазм, ангіоневротичний набряк, генералізовані шкірні реакції (висипання, еритема, свербіж, кропив'янка).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Після початку терапії препаратом Сомаверт пацієнтам з акромегалією та цукровим діабетом, які отримують інсулін та/або пероральні гіпоглікемічні засоби, може бути потрібне зменшення дози інсуліну та/або пероральних гіпоглікемічних засобів. У ході клінічних досліджень пацієнтам, які отримували опіати, часто були необхідні вищі дози препарату Сомаверт для нормалізації концентрації ІФР-I, ніж пацієнтам, які не отримували опіатів. Механізм цієї взаємодії невідомий.

Особливості застосування. У деяких пацієнтів, які застосовують Сомаверт, може покращитися переносимість глюкози. Перед початком терапії препаратом Сомаверт необхідно виконати оцінку вихідного рівня АЛТ, АСТ, загального білірубину та лужної фосфатази. Спостерігалися випадки ліпогіпертрофії. Більш детально – див. інструкцію.

Фармакологічні властивості. Сомаверт містить пегвісомант, аналог людського гормону росту, який був структурно змінений, щоб діяти як антагоніст рецепторів гормону росту. Зв'язування препарату Сомаверт з рецептором гормону росту призводить до порушення належного зв'язування з другим рецептором гормону росту з інгібуванням димеризації функціонального рецептора та подальшого внутрішньоклітинного сигнального шляху.

Категорія відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/17108/01/01, UA/17108/01/02, UA/17108/01/03, UA/17108/01/04 від 30.11.2018 р. Наказ МОЗ України №2249. Зміни внесено Наказом МОЗ України від 25.05.2021 р. №1032.

* Добова доза 20 мг.

Література. 1. Katznelson L, Atkinson J.L.D., Cook D.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – update 2011. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug; 17 Suppl 4:1-44. 2. Melmed S, Bronstein M.D., Chanson P. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology* 2018; 14:552–561. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сомаверт. Затверджено Наказом МОЗ України №2249. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/17108/01/01, UA/17108/01/02, UA/17108/01/03, UA/17108/01/04 від 30.11.2018 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України від 25.05.2021 р. №1032. 4. 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(10):5684–91. 5. Berg C., Petersenn S., Lahner H. et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3648–56.

За додатковою інформацією
звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

