

Аналоги соматостатина при соматотропиномах

Расширенный реферат статьи Wang J.W., Li Y., Mao Z.G., et al. Clinical applications of somatostatin analogs for growth hormone-secreting pituitary adenomas // Patient Prefer Adherence, 2014, Jan, 6, 8, 43–51.

Подготовлен О.И. Виноградской

Избыточная секреция гормона роста (ГР) опухолью гипофиза приводит к развитию акромегалии у лиц с закрытыми эпифизарными зонами роста, а у детей и подростков в связи с незавершенным физиологическим ростом — к гигантизму. Акромегалия сопровождается различными метаболическими нарушениями, поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Нормализация содержания ГР и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) с помощью хирургической или консервативной терапии позволяет уменьшить частоту и тяжесть осложнений. Современная медикаментозная терапия соматотропином включает в себя аналоги соматостатина (АС) — ланреотид Аутожел и октреотид длительного действия (ЛАР) и антагонисты рецепторов гормона роста — пегвисомант. Первичная медикаментозная терапия АС подразумевает под собой введение препарата каждые 4–6 недель. Длительное использование в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии ланреотида Аутожеля и октреотида ЛАР обеспечивает контроль уровня ГР и ИФР-1. Для повышения эффективности терапии АС при минимальных затратах заранее необходимо определить перспективность назначения такой терапии. Для достижения стабильной концентрации препарата в крови длительность лечения должна составлять не менее трех месяцев. Как показывают некоторые клинические исследования, предоперационная подготовка АС при неинвазивной макроаденоме повышает прогноз ее радикального удаления. В ряде случаев комбинация АС с пегвисомантом или каберголином позволяет повысить эффективность терапии. Таким образом, после оценки риска и пользы для каждого пациента должна быть определена оптимальная лечебная тактика.

Аденомы гипофиза составляют примерно 15 % от всех интракраниальных опухолей [1]. Согласно данным ВОЗ, заболеваемость ГР-секретирующими аденомами гипофиза составляет 3,4 случая на 1 млн населения в год. Несмотря на то что для соматотропина не характерны гендерные различия, это единственная опухоль гипофиза, которая чаще встречается у мужчин [2]. Избыточная секреция ГР при незавершенном физиологическом росте у детей и подростков проявляется гигантизмом, а у взрослых, вследствие закрытия эпифизарных зон роста, акромегалией [3]. В отличие от акромегалии, гигантизм встречается гораздо реже, что обуславливает недостаток данных относительно его распространенности, клинической картины и тактики лечения пациентов [3, 4]. Однако для этих двух заболеваний характерны одинаковые нарушения [5], например спланхомегалия, нарушение толерантности к глюкозе [6]. Недавно проведенные исследования показали, что методы лечения акромегалии являются эффективными и при лечении гигантизма [3, 6–8]. Таким образом, основная часть нашего обзора посвящена применению аналогов соматостатина (АС) при акромегалии, и лишь

небольшая часть — лечению гигантизма.

Клинические проявления

Обычно акромегалия и гигантизм проявляются укрупнением черт лица, расширением и утолщением кистей, стоп, гипертрофией мягких тканей [9]. Характерный клинический симптомокомплекс обусловлен масс-эффектом, то есть непосредственным воздействием аденомы гипофиза на окружающие ткани и влиянием избыточной секреции ГР на все системы организма. Распространение опухоли со сдавлением близлежащих черепных нервов проявляется моно- или битемпоральной гемианопсией, офтальмоплегией и птозом [10]. По мере увеличения размера опухолевой массы возникающее повышение интраселлярного давления приводит к сдавлению ножки гипофиза с развитием гипопитуитаризма и гиперпролактинемии [11]. Избыточная секреция ГР и ИФР-1 сопровождается поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем, метаболическими нарушениями, остеоартропатиями, поражением кожи и мягких тканей, что значительно увеличивает риск преждевременной смерти [12]. Основными причинами смерти являются

сердечно-сосудистые осложнения, в частности инфаркт миокарда. Злокачественные неоплазии и цереброваскулярные заболевания являются второй и третьей по распространенности причиной смерти при акромегалии [13]. Несмотря на то что в клиническую картину основной вклад вносят изменения, обусловленные гиперсекрецией ГР, не стоит забывать и о масс-эффекте. Так, моно- или битемпоральная гемианопсия, офтальмоплегия, птоз и гипопитуитаризм в той или иной степени снижают качество жизни. Более того, кровоизлияние в гигантскую аденому гипофиза может привести к такому жизнеугрожающему состоянию, как острая апоплексия гипофиза.

Цели лечения и лечебные стратегии

Успех лечения зависит от нескольких факторов. Считается, что ГР менее 2,5 нг/мл, молодой возраст и ранняя диагностика акромегалии являются независимыми факторами, определяющими хороший прогноз [1]. Следует отметить, что у ряда пациентов отмечается расхождение между уровнями ГР и ИФР-1 [15]. Однако если содержание ГР при случайном определении менее 2,5 нг/мл, а содержание ИФР-1 (с учетом воз-

раста и пола) в пределах нормальных значений, то уровень смертности среди пациентов не отличается от популяционной [16].

Современная терапия соматотропином включает в себя хирургическое лечение, медикаментозную терапию и радиотерапию [14]. Главной целью лечения является удаление/уменьшение опухоли гипофиза и нормализация уровня ГР и ИФР-1 [12, 16]. Все методы лечения обладают своими недостатками и преимуществами, однако конечной целью является уменьшение смертности и предотвращение развития осложнений. В настоящее время методом выбора при микроаденомах и неинвазивных макроаденомах, особенно при наличии компрессии, является трансфеноидальная аденомэктомия. При удалении микроаденомы биохимическая ремиссия (достижение целевых значений ГР и ИФР-1) наблюдается в 75–95 % случаев, тогда как при неинвазивной макроаденоме — в 40–68 % случаев [14]. К прогностическим факторам эффективности предстоящего хирургического вмешательства относятся: размер опухоли менее 2 см и содержание ГР менее 50 нг/мл [16]. Однако для 40–60 % макроаденом характерна инвазия в кавернозный синус и третий желудочек, что делает невозможным проведение радикального лечения [14]. Несмотря на то что полностью удалить такие макроаденомы невозможно, хирургическая резекция позволяет повысить эффективность послеоперационной терапии АС [17, 18]. В качестве медикаментозной терапии используют АС, антагонисты рецепторов ГР и агонисты дофамина. Необходимо подчеркнуть, что в случае отсутствия нормализации ГР и ИФР-1 после хирургического лечения рекомендована терапия АС [14]. Радиотерапия должна рассматриваться как терапия 3-й ли-

нии при неэффективности хирургического и медикаментозного лечения [14]. Основным фактором, ограничивающим использование радиотерапии, является высокий риск осложнений, например развитие гипопитуитаризма [19].

Медикаментозное лечение

Терапия АС длительностью более трех месяцев приводит к уменьшению размеров соматотропиномы и нормализации ГР и ИФР-1 [20]. В настоящее время существует два эффективных пролонгированных аналогов соматостатина: октреотид пролонгированного действия (ЛАР) и ланреотид Аутожелъ (Irsen, Париж, Франция) [21–25]. Проведенные сравнительные исследования отмечают одинаковую эффективность этих двух лекарственных форм [26, 27]. Несмотря на то что антагонисты рецепторов ГР более эффективны в улучшении качества жизни и контроля ИФР-1, однако в большинстве случаев на размер опухоли они не влияют [28]. Также, согласно рекомендациям по ведению пациентов с акромегалией, антагонисты рецепторов ГР могут эффективно применяться у пациентов с персистирующим повышением уровня ИФР-1 на фоне максимальных доз АС [14]. Комбинированная терапия АС с антагонистом рецепторов ГР является эффективной и позволяет значительно снизить затраты на лечение [29, 30]. Что касается использования Каберголина, то результаты исследования R. Abs в 1998 г. показали, что при акромегалии монотерапия Каберголином является недостаточно эффективной [31]. Однако недавно проведенный мета-анализ показал, что использование Каберголина в качестве монотерапии или в комбинации с АС обладает большей эффективностью, чем предполагалось раньше [32].

Оптимизация лечения аналогами соматостатина

Клинические предикторы эффективности медикаментозной терапии

Как было сказано выше, у пациентов с соматотропиномой крайне важно добиться нормализации уровня ГР и ИФР-1 [16], однако при лечении АС не у всех пациентов удается добиться поставленной цели. К критериям полной ремиссии при лечении АС в течение года относятся контроль над ГР/ИФР-1, уменьшение размера аденомы гипофиза более чем на 20 % или полное отсутствие опухолевого остатка на МРТ. Неполная ремиссия подразумевает снижение ГР более чем на 50 % и/или сохранение повышенного содержания ИФР-1, при этом уменьшение размера опухоли более чем на 20 % может и не наблюдаться (см. таблицу).

Принимая во внимание высокую стоимость лечения аналогами соматостатина, до их назначения необходимо оценить прогностические признаки, определяющие степень эффективности этой терапии. Известно, что клиническими предикторами лечения АС являются размер опухоли, уровень ГР до лечения, плотность рецепторов соматостатина [34–36]. В некоторых исследованиях было обнаружено, что содержание ГР > 16,7 нг/мл или 20 нг/мл является предиктором неэффективности предстоящего лечения АС [34, 35]. В работе, проведенной А. Солао с соавт., выявлено, что большинство пациентов с неинвазивными микроаденомами с невысоким содержанием ГР лучше отвечают на терапию АС (ланреотид Аутожелъ) [37]. Согласно данным иммуногистохимических исследований, к настоящему времени выявлено 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (ССР), при этом клетки ГР-секретирующих аденом гипофиза преимущественно

Таблица. Критерии эффективности терапии АС (длительность лечения 12 месяцев)

	Биохимический ответ	Ответ со стороны опухоли
Полная ремиссия	Случайно измеренный уровень ГР < 2,5 нг/мл, уровень ИФР-1 соответствует возрастно-половой норме	Уменьшение размеров опухоли более чем на 20 % при первичной медикаментозной терапии. Стабилизация остатка опухоли или отсутствие рецидива при вторичной медикаментозной терапии АС
Неполная ремиссия	Снижение содержания ГР более чем 50 % от исходного и/или отсутствие нормализации ИФР-1	Вне зависимости от уменьшения размера опухоли
Резистентность к терапии АС	Незначительное уменьшение ГР и ИФР-1	Отсутствие уменьшения размера опухоли при первичной медикаментозной терапии АС или увеличение размера опухоли при любом варианте терапии АС

Примечание: ОГТТ не рекомендован для оценки эффективности терапии АС.

экспрессируют 2-й и 5-й подтипы ССР [38]. При высокой плотности ССР на клетках опухоли эффективность терапии АС оказывается выше [36, 38], однако J. Bertherat с соавт. такой корреляции не выявили [39]. По-видимому, помимо вышеуказанных факторов, имеются и другие, которые оказывают влияние на результаты лечения АС. Например, у женщин с акромегалией и гипогонадизмом дополнительное назначение эстрогенов к терапии АС способствовало большему снижению ИФР-1 [40]. Также высокая чувствительность к АС характерна для пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми или дыхательными осложнениями [41].

Отбор пациентов до начала медикаментозной терапии

Учитывая разную чувствительность к АС, еще на долечебном этапе необходимо оценить целесообразность применения терапии длительно действующими аналогами соматостатина. С этой целью используется короткая проба с октреотидом и сцинтиграфия с ^{111}In -пентетреотидом [42–44]. Проба с октреотидом достаточно проста: подкожно вводится 50/100 мкг октреотида короткого действия (Sandostatina, Милан, Италия). За 30, 15 и 5 минут до введения препарата исследуется ГР, затем, после введения октреотида, ГР исследуется каждый час на протяжении 6 часов [42]. Работа S. Lamberts подтверждает наличие прямой связи между средним уровнем ГР через 2–6 часов после введения 50 мкг октреотида и средним суточным уровнем ГР после 96-недельной терапии октреотидом [44]. Таким образом, определение ГР после введения 50 мкг октреотида короткого действия позволяет оценить перспективность долговременного использования АС у пациентов с акромегалией [44]. Однако в других исследованиях такой связи обнаружено не было [42]. С началом использования длительно действующих АС критерии эффективности терапии стали более жесткими, поэтому значение пробы с октреотидом как предиктора целесообразности терапии АС нуждается в пересмотре, поскольку интерпретация пробы влияет на дальнейшую лечебную

тактику. По данным N. Karavitaki, если в ходе пробы с октреотидом уровень ГР достигает < 2 нг/мл, то чувствительность на фоне 6-месячной терапии ланреотидом составит 92 %, специфичность — 67 %, а положительная и негативная прогностическая ценность контроля уровня ГР 92 и 67 % соответственно, а при 6-месячной терапии октреотидом ЛАР повысится до 100, 80, 94 и 100 % соответственно [42], однако нормализации ИФР-1 достичь не удастся [43]. По данным мета-анализа, проведенным P. Freda с соавт., предварительный отбор пациентов является положительным прогностическим фактором в отношении снижения ИФР-1 и уменьшения размеров опухоли [45]. Несмотря на то что исследования показывают разные результаты, проба с октреотидом показала свою пользу в оценке целесообразности длительной терапии АС: если в ходе пробы уровень ГР был подавлен, то можно ожидать высокую чувствительность к терапии длительно действующими АС.

В отношении сцинтиграфии с ^{111}In -пентетреотидом в качестве критерия отбора получены противоречивые данные [42, 46–48]. U. Plockinger с соавт. обнаружил, что ^{111}In -пентетротид захватывается ГР-секретирующей аденомой гипофиза независимо от ее иммуногистологического подтипа [46]. Широкое использование сцинтиграфии с ^{111}In -пентетреотидом ограничивает небольшая выборка пациентов, вошедших в исследование, отсутствие долгосрочного наблюдения и разноречивые данные исследований.

Достижение длительной стабильной концентрации препарата в крови

Ланреотид Аутожелъ представляет собой ланреотид замедленного высвобождения, период полураспада составляет 22 дня. При дозе 40–60 мг терапевтическая концентрация ланреотида Аутожеля сохраняется в течение 30–32 дней [49]. В среднем у пациентов с акромегалией после 4 инъекций, вводимых каждые четыре недели, уровень ланреотида в плазме достигал постоянного значения. При этом средние значения C_{max} составили 3,82; 5,69 и 7,7 нг/мл для

дозировок 60, 90 и 120 мг соответственно [50]. Максимальная концентрация октреотида ЛАР достигается через 22 дня для дозировки 20 мг и через 12,6 дней для 60 мг. Средняя концентрация, минимальная и максимальная концентрация октреотида ЛАР после проведения 3 инъекций в дозе 20 мг с 4-недельными интервалами составляет 1,216; 1,065 и 1,585 пг/мл соответственно. При этом концентрация сохраняется постоянной в течение 28 дней [51]. Таким образом, для получения максимального положительного ответа на введение АС требуется по крайней мере 3–4 инъекции с 4-недельным интервалом. Более того, большая продолжительность лечения может способствовать усилению ответа на терапию АС [14]. Так, недавно проведенные исследования доказали большую эффективность годичной терапии АС [22, 52, 53] по сравнению с 3-месячным лечением [21, 53]. Помимо увеличения процента пациентов, достигших безопасного уровня ГР и нормализации ИФР-1 на фоне 6-месячной терапии ланреотидом Аутожелем, также было отмечено улучшение со стороны сердечно-сосудистой системы, улучшение параметров сна [54].

Предоперационная подготовка аналогами соматостатина

Целью предоперационного применения АС является уменьшение выраженности осложнений акромегалии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы, уменьшение метаболических нарушений, что позволит снизить анестезиологические и периоперационные риски [54, 55]. Более того, такая предоперационная подготовка может привести к снижению уровня ГР и ИФР-1, уменьшению размеров опухоли гипофиза, что повысит прогноз ее радикального удаления [14]. Основными причинами смерти при акромегалии являются сердечно-сосудистые заболевания [12]. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся пожилой возраст и длительно сохраняющаяся активность акромегалии. Однако предоперационное использование АС приводило к уменьшению частоты сердечно-сосудистых нарушений во время и после операции,

сокращению срока нахождения в стационаре [55, 57]. Из-за различной продолжительности предоперационной терапии АС [55, 57, 62, 64, 65, 70, 78] необходим дальнейший анализ стоимости/пользы этой терапии. Улучшение сердечно-сосудистой деятельности может быть достигнуто уже после однократной инъекции ланреотида [58], однако, по данным А. Annamalai, для улучшения работы сердечно-сосудистой системы требуется порядка 6 месяцев терапии АС [54]. Что касается дыхательных расстройств, к которым в основном относятся изменение объема легких и вентиляционно-перфузионные нарушения, длительное лечение АС может снизить риск их развития [12, 14]. Однако предоперационное введение АС не позволяет предотвратить тяжелые респираторные нарушения, обусловленные трудностью проведения интубации во время анестезии из-за гипертрофии мягких тканей гортани, глотки или отека головных связок [55, 56]. Касательно метаболических нарушений у нас нет данных, что они могут привести к периоперационным осложнениям. Тем не менее известно, что пациенты с сахарным диабетом относятся к группе высокого риска по плохому заживлению ран и развитию инфекционных осложнений [59]. Следует отметить, что сахарный диабет встречается у 30 % пациентов с акромегалией [12]. Таким образом, предоперационный контроль гликемии все же позволит снизить риск развития осложнений [55]. По данным А. Colaо, 6-месячная терапия АС приводила к снижению дозы инсулина или нормализации уровня гликемии у пациентов, получающих таблетированные сахароснижающие препараты [57].

До сих пор не установлено влияние предоперационной терапии АС в отношении уменьшения риска неадекватного удаления опухоли [55, 57, 62–72]. Послеоперационная биохимическая ремиссия акромегалии (нормализация ИФР-1) наблюдается в 75–95 % случаев при микроаденоме и в 40–68 % случаев при инвазивной макроаденоме [68, 73–77]. При инвазивных макроаденомах проводится резекция опухоли [68, 74]. Поскольку частота послеоперацион-

ной ремиссии при микроаденомах достаточно высока, то предоперационное назначение АС не приносит дополнительной пользы [63]. Несколько другой подход при инвазивных аденомах. Так, Z. Mao с соавт. показали, что предоперационная подготовка АС в течение 1–3 месяцев увеличивает частоту послеоперационной биохимической ремиссии [78]. Однако полученные результаты могут быть объяснены кумулятивным эффектом АС, а не увеличением радикальности операции. Учитывая вышесказанное, наиболее целесообразным является предоперационное назначение АС при неинвазивных макроаденомах, что способствует уменьшению размера аденомы и увеличивает радикальность операции.

Сравнение ланреотида Аутожеля и октреотида ЛАР

Несмотря на то что в руководстве по ведению пациентов с акромегалией указывается на сходную терапевтическую эффективность ланреотида Аутожеля и октреотида ЛАР [14], ряд проспективных крупномасштабных рандомизированных исследований четкого ответа на этот вопрос не дают [62, 64, 67, 69, 70, 78].

Первичная и вторичная медикаментозная терапия

Несмотря на то что терапия аналогами соматостатина длительного действия позволяет контролировать уровень ГР и ИФР-1, необходимо провести анализ стоимости/пользы этого лечения независимо от того, в качестве первичной или вторичной терапии применяются АС. Согласно руководству по ведению пациентов с акромегалией (2009 г.) показаниями для использования АС являются:

- заведомая бесперспективность хирургического лечения;
- невозможность достижения целевых значений ГР и ИФР-1 после проведенного хирургического вмешательства;
- предоперационная подготовка с целью уменьшения выраженности осложнений акромегалии;
- период ожидания второго курса радиотерапии [14].

Следует подчеркнуть, что ведущим методом лечения ГР-секретирующей

аденомы гипофиза остается оперативное вмешательство. По данным А. Giustina, в большинстве медицинских центров мира к оперативному вмешательству прибегают при микроаденомах и макроаденомах с компрессией зрительных нервов [79], при этом АС назначаются в качестве первичной медикаментозной терапии при макроаденомах с экстракеллярным ростом [79]. При этом удаление не менее 75 % от всего опухолевого объема с последующей терапией АС увеличивает процент положительных ответов [17]. На сегодняшний день проспективных исследований по сравнению первичной и вторичной терапии АС проводится недостаточно, и тем не менее оба варианта терапии доказали свою эффективность при ГР-секретирующих аденомах гипофиза [17, 80].

Комбинированное лечение соматотропином

Единственным доступным антагонистом рецепторов гормона роста является Пегвисомант. В результате исследований была показана безопасность и эффективность комбинации АС с Пегвисомантом у пациентов, частично резистентных к АС [82, 85]. Тем не менее доказательств значительных преимуществ комбинированной терапии получено не было [84]. В руководствах по ведению пациентов с акромегалией комбинация АС с Пегвисомантом показана при резистентности к другим методам лечения [14]. Добавление Каберголина к терапии АС может дать дополнительные преимущества при смешанных аденомах гипофиза, избыточно продуцирующих как ГР, так и пролактин [86]. В случае частичного ответа на терапию максимальными дозами АС добавление Каберголина позволяет достичь нормализации ИФР-1 у 50 % пациентов, включая пациентов без гиперпролактинемии [32].

Новые аналоги соматостатина

Пасиреотид, новый АС [33], связывается с 1, 2, 3 и 5-м подтипами ССР [87]. Как показали долгосрочные исследования по оценке эффективности и безопасности Пасиреотида, препарат является высокоэффективным в плане контроля уровня ГР, ИФР-1,

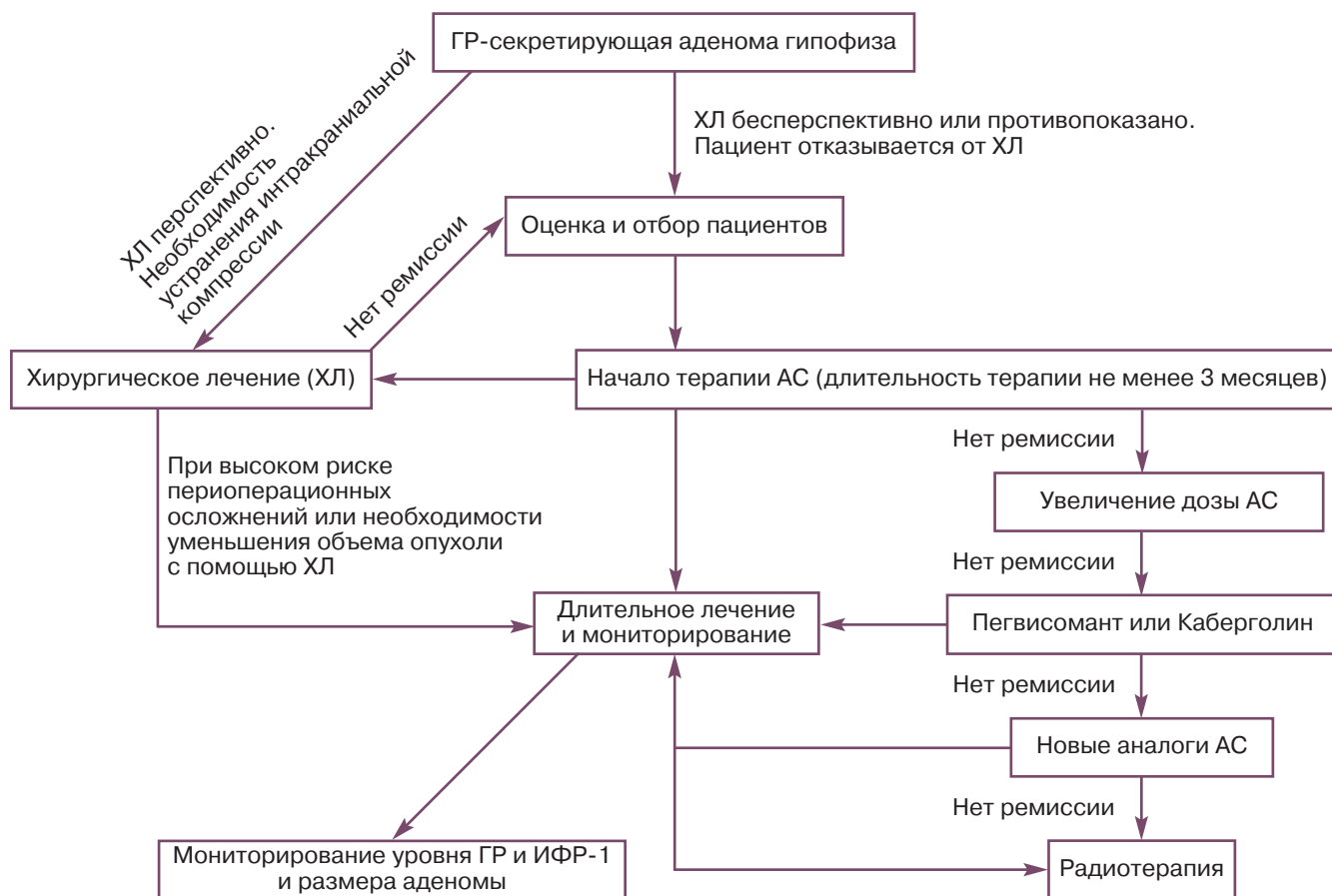


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с акромегалией

размеров опухоли гипофиза при акромегалии [88]. Также рассматривается возможность применения Пасиреотида при болезни Кушинга [89]. Несмотря на то что для Пасиреотида характерна аффинность практически со всеми подтипами ССР, доказательств его преимуществ при опухолях, резистентных к другим АС, получено не было [90, 91]. Новейшими АС являются Допастатин (VIM23A760), обладающий высоким аффинитетом с 2-м и 5-м подтипами ССР, а также с D2-рецепторами, и Соматоприм (DG3173), связывающийся со 2, 4, 5-м подтипами ССР и обладающий меньшим влиянием на снижение секреции инсулина по сравнению с другими АС [92–94].

Аналоги соматостатина при гигантизме

К основным методам лечения гигантизма относится хирургическое лечение (трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза), медикаментозная терапия и радиотерапия [3]. При микроаденомах и нераспространен-

ных макроаденомах методом выбора является трансфеноидальное удаление [95]. Радиотерапия также может быть эффективна в нормализации ГР, однако высокая частота гипопитуитаризма после радиотерапии не позволяет использовать этот метод более широко [3]. Использование АС длительного действия в качестве первичной [7] или вторичной [6] медикаментозной терапии является достаточно эффективным и безопасным при гигантизме. Однако ввиду ограниченного числа пациентов, принимающих участие в исследованиях по медикаментозной терапии гигантизма [6–8], единой точки зрения в отношении эффективности такой терапии нет.

Заключение

Терапия длительно действующими ланреотидом и октреотидом является эффективной при ГР-секретирующих аденомах гипофиза как в качестве первичной, так и в качестве вторичной медикаментозной терапии. Однако, учитывая высокую стоимость АС, до назначения терапии

необходимо оценить ее перспективность. Алгоритм ведения пациентов с акромегалией представлен на рисунке. При выборе конкретной схемы лечения необходимо учитывать клинические предикторы эффективности планируемой терапии. Для достижения длительной стабильной концентрации АС в крови длительность лечения должна составлять не менее трех месяцев. Несмотря на то что в отношении предоперационного назначения АС имеются противоречивые данные, все же при неинвазивных макроаденомах можно достичь лучшего послеоперационного результата. Таким образом, для получения максимальной эффективности при минимальных затратах для каждого пациента должна быть разработана индивидуализированная программа лечения.

Литература

1. Melmed S. Medical progress: acromegaly // *N Engl J Med.* 2006; 355(24): 2558–2573.
2. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007 // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9): 4268–4275.

3. Eugster EA, Pescovitz O. Gigantism // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (12): 4379–4384.
4. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study // *J Endocrinol Invest.* 1993; 16 (3): 181–187.
5. Gelber SJ, Heffez DS, Donohoue PA. Pituitary gigantism caused by growth hormone excess from infancy // *J Pediatr.* 1992; 120 (6): 931–934.
6. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Tauchmanova L, Savastano S, Lombardi G. Growth hormone excess with onset in adolescence: clinical appearance and long-term treatment outcome // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66 (5): 714–722.
7. Shimatsu A, Teramoto A, Hizuka N, Kitai K, Ramis J, Chihara K. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sustained-release lanreotide (lanreotide Autogel) in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism // *Endocr J.* 2013; 60 (5): 651–663.
8. Nanto-Salonen K, Koskinen P, Sonninen P, Toppari J. Suppression of GH secretion in pituitary gigantism by continuous subcutaneous octreotide infusion in a pubertal boy // *Acta Paediatr.* 1999; 88 (1): 29–33.
9. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment // *J Clin Invest.* 2009; 119 (11): 3189–3202.
10. Anderson D, Faber P, Marcovitz S, Hardy J, Lorenzetti D. Pituitary tumors and the ophthalmologist // *Ophthalmology.* 1983; 90 (11): 1265–1270.
11. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (5): 1789–1793.
12. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management // *Endocr Rev.* 2004; 25 (1): 102–152.
13. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (2): 667–674.
14. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (5): 1509–1517.
15. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (4): 1324–1330.
16. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly // *Eur J Endocrinol.* 2008; 159 (2): 89–95.
17. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (1): 85–92.
18. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs // *Eur J Endocrinol.* 2005; 152 (1): 61–66.
19. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass J. 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 (4): 1239–1245.
20. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67 (2): 282–289.
21. Lucas T, Astorga R; Spanish-Portuguese Multicentre Autogel Study Group on Acromegaly. Efficacy of lanreotide Autogel administered every 4–8 weeks in patients with acromegaly previously responsive to lanreotide microparticles 30 mg: a phase III trial // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65 (3): 320–326.
22. Caron P, Beckers A, Cullen DR, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (1): 99–104.
23. Caron P, Bex M, Cullen DR, et al. Group for Lanreotide Autogel Long-Term Study on Acromegaly. One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide Autogel // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60 (6): 734–740.
24. Gutt B, Bidlingmaier M, Kretschmar K, Dieterle C, Steffin B, Schopohl J. Four-year follow-up of acromegalic patients treated with the new long-acting formulation of Lanreotide (Lanreotide Autogel) // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005; 113 (3): 139–144.
25. Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (1): 18–22.
26. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (8): 2957–2968.
27. Andries M, Glinborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotidelong-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68 (3): 473–480.
28. 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 (5): 1589–1597.
29. Feenstra J, de Herder WW, ten Have S, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly // *Lancet.* 2005; 365 (9471): 1644–1646.
30. Neggers 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 45 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients // *Eur J Endocrinol.* 2009; 160 (4): 529–533.
31. 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 (2): 374–378.
32. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (5): 1327–1335.
33. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly // *Endocr Rev.* 2011; 32 (2): 247–271.
34. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients – a clinical research center study // *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (9): 2768–2775.
35. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (10): 4554–4563.
36. Reubi JC, Landolt AM. The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status // *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68 (4): 844–850.
37. Colao A, Auriemma RS, Reborra A, et al. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71 (2): 237–245.
38. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance // *Endocr Rev.* 2003; 24 (1): 28–47.
39. Bertherat J, Chanson P, Dewailly D, et al. Somatostatin receptors, adenylylase activity, and growth hormone (GH) response to octreotide in GH-secreting adenomas // *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77 (6): 1577–1583.
40. Colao A, Pivonello R, Cappabianca P, et al. Effect of gender and gonadal status on the long-term response to somatostatin analogue treatment in acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63 (3): 342–349.
41. Colao A, Pivonello R, Spinelli L, et al. A retrospective analysis on biochemical parameters, cardiovascular risk and cardiomyopathy in elderly acromegalic patients // *J Endocrinol Invest.* 2007; 30 (6): 497–506.
42. Colao A, Ferone D, Lasteria S, et al. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (6): 2356–2362.
43. Karavitaki N, Botusan I, Radian S, Coculescu M, Turner HE, Wass JA. The value of an acute octreotide suppression test in predicting long-term responses to depot somatostatin analogues in patients with active acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62 (3): 282–288.
44. Lamberts SW, Uitterlinden P, Schuijff PC, Klijn JG. Therapy of acromegaly with sandostatin: the predictive value of an acute test, the value of serum somatomedin-C measurements in dose adjustment and the definition of a biochemical 'cure' // *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988; 29 (4): 411–420.
45. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao SH, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (8): 4465–4473.
46. Plockinger U, Bader M, Hopfenmuller 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 (4): 369–376.
47. Legovini P, De Menis E, Billeci D, Conti B, Zoli P, Conte N. 111 Indium-pentetreotide pituitary scintigraphy and hormonal responses to octreotide in acromegalic patients // *J Endocrinol Invest.* 1997; 20 (7): 424–428.
48. Goerges R, Bockisch A, Cordes U, et al. Correlation between pituitary In-111-pentetreotide uptake and growth hormone

- (GH) response to octreotide in acromegaly // *Eur J Endocrinol*. 1996; 26 (Suppl 1): A55.
49. Cendros JM, Peraire C, Troconiz IF, Obach R. Pharmacokinetics and population pharmacodynamic analysis of lanreotide Autogel // *Metabolism*. 2005; 54 (10): 1276–1281.
 50. Bronstein M, Musolino N, Jallad R, et al. Pharmacokinetic profile of lanreotide Autogel in patients with acromegaly after four deep subcutaneous injections of 60, 90 or 120 mg every 28 days // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63 (5): 514–519.
 51. Astruc B, Marbach P, Bouterfa H, et al. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles // *J Clin Pharmacol*. 2005; 45 (7): 836–844.
 52. Croxtall JD, Scott LJ. Lanreotide Autogel: a review of its use in the management of acromegaly // *Drugs*. 2008; 68 (5): 711–723.
 53. Caron P. [Somatuline (R) Autogel (R), a new formulation of lanreotide for the treatment of acromegalic patients] // *Ann Endocrinol (Paris)*. 2002; 63 (2 Pt 3): 2S19–2S24. French.
 54. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy // *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (3): 1040–1050.
 55. Ben-Shlomo A, Melmed S. Clinical review 154 The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (3): 963–968.
 56. Seidman PA, Kofke WA, Policare R, Young M. Anaesthetic complications of acromegaly // *Br J Anaesth*. 2000; 84 (2): 179–182.
 57. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, et al. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82 (10): 3308–3314.
 58. Manelli F, Desenzani P, Boni E, et al. Cardiovascular effects of a single slow release lanreotide injection in patients with acromegaly and left ventricular hypertrophy // *Pituitary*. 1999; 2 (3): 205–210.
 59. Hoogwerf BJ. Postoperative management of the diabetic patient // *MedClinNorthAm*. 2001; 85 (5): 1213–1228.
 60. Couture E, Bongard V, Maiza JC, Bennet A, Caron P. Glucose status in patients with acromegaly receiving primary treatment with the somatostatin analog lanreotide // *Pituitary*. 2012; 15 (4): 518–525.
 61. Steffin B, Gutt B, Bidlingmaier M, Dieterle C, Oltmann F, Schopohl J. Effects of the long-acting somatostatin analogue Lanreotide Autogel on glucose tolerance and insulin resistance in acromegaly // *Eur J Endocrinol*. 2006; 155 (1): 73–78.
 62. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2013; 8: e61523.
 63. Abe T, Ludecke DK. Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre // *Eur J Endocrinol*. 2001; 145 (2): 137–145.
 64. Shen M, Shou X, Wang Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas a prospective randomized study // *Endocr J*. 2010; 57 (12): 1035–1044.
 65. Colao A. The importance of presurgical somatostatin analogue therapy in acromegaly // *Endokrynol Pol*. 2007; 58 (4): 356–360.
 66. Losa M, Mortini P, Urbaz L, Ribotto P, Castrignano T, Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates // *J Neurosurg*. 2006; 104 (6): 899–906.
 67. Oshino S, Saitoh Y, Kasayama S, et al. Short-term preoperative octreotide treatment of GH-secreting pituitary adenoma: Predictors of tumor shrinkage // *Endocr J*. 2006; 53 (1): 125–132.
 68. Ludecke DK, Abe T. Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations // *Neuroendocrinology*. 2006; 83 (3–4): 230–239.
 69. Yin J, Su CB, Xu ZQ, et al. Effect of preoperative use of long-acting octreotide on growth hormone secreting pituitary adenoma and transsphenoidal surgery // *Chin Med Sci J*. 2005; 20 (1): 23–26.
 70. Plockinger U, Quabbe HJ. Presurgical octreotide treatment in acromegaly: no improvement of final growth hormone (GH) concentration and pituitary function. A long-term case-control study // *Acta Neurochir (Wien)*. 2005; 147 (5): 485–493.
 71. Lucas T, Astorga R, Catala M; Spanish Multicentre Lanreotide Study Group on Acromegaly. Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58 (4): 471–481.
 72. Stevenaert A, Beckers A. Presurgical Octreotide treatment in acromegaly // *Metabolism*. 1996; 45 (8 Suppl 1): 72–74.
 73. De P, Rees DA, Davies N, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (8): 3567–3572.
 74. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure' // *Eur J Endocrinol*. 2005; 152 (3): 379–387.
 75. Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D, et al. Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity // *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (4): 1645–1652.
 76. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients // *Neurosurgery*. 2001; 48 (6): 1239–1243; discussion 1244–1245.
 77. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58 (1): 86–91.
 78. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates a prospective, randomised trial // *Eur J Endocrinol*. 2010; 162 (4): 661–666.
 79. Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF, et al. Current management practices for acromegaly: an international survey // *Pituitary*. 2011; 14 (2): 125–133.
 80. 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.
 81. Neggers 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 (10): 3853–3859.
 82. Fendri S, Karaca P, Tiev E, Buchfelder M, Lalau J. Control of disease activity and tumor size after introduction of pegvisomant in a lanreotide-resistant acromegalic patient // *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013; 74 (1): 49–52.
 83. Neggers 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 (3): 253–258.
 84. Madsen M, Poulsen PL, Orskov H, Moller N, Jorgensen JO. Cotreatment with pegvisomant and a somatostatin analog (SA) in SA-responsive acromegalic patients // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (8): 2405–2413.
 85. van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone // *Eur J Endocrinol*. 2011; 164 (3): 325–333.
 86. Sowinski J, Sawicka N, Piatek K, Zybek A, Ruchala M. Pharmacoeconomic aspects of the treatment of pituitary gland tumours // *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013; 17 (2): 137–143.
 87. Lewis I, Bauer W, Albert R, et al. A novel somatostatin mimic with broad somatotropin release inhibitory factor receptor binding and superior therapeutic potential // *J Med Chem*. 2003; 46 (12): 2334–2344.
 88. Petersenn S, Farrall AJ, Block C, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study // *Pituitary*. Epub March 26, 2013.
 89. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease // *N Engl J Med*. 2012; 366 (10): 914–924.
 90. Hofland LJ, van der Hoek J, van Koetsveld PM, et al. The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas in vitro // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (4): 1577–1585.
 91. Murray RD, Kim K, Ren SG, et al. The novel somatostatin ligand (SOM230) regulates human and rat anterior pituitary hormone secretion // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (6): 3027–3032.
 92. Gruszka A, Culler MD, Melmed S. Somatostatin analogs and chimeric somatostatin-dopamine molecules differentially regulate human growth hormone and prolactin gene expression and secretion in vitro // *MolCellEndocrinol*. 2012; 362 (1–2): 104–109.
 93. Cuny T, Mohamed A, Graillon T, et al. Somatostatin receptor sst2 gene transfer in human prolactinomas in vitro: impact on sensitivity to dopamine, somatostatin and dopastatin, in the control of prolactin secretion // *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 355 (1): 106–113.
 94. Plockinger U, Hoffmann U, Geese M, et al. DG3173 (somatoprim), a unique somatostatin receptor subtypes 2-, 4- and 5-selective analogue, effectively reduces GH secretion in human GH-secreting pituitary adenomas even in Octreotide non-responsive tumours // *Eur J Endocrinol*. 2012; 166 (2): 223–234.
 95. Lu PW, Silink M, Johnston I, Cowell CT, Jimenez M. Pituitary gigantism // *Arch Dis Child*. 1992; 67 (8).