

Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
АКРОМЕГАЛИЯ: КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Москва
2014

«Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения» клинические рекомендации

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по эндокринологии Минздрава России на заседаниях в июле 2013г в составе:

Моругова Т.В. (Республика Башкортостан), Абусуев С.А. (Республика Дагестан), Базоркина А.А. (Республика Ингушетия), Таова Т.П. (Республика Кабардино-Балкария), Бембеева Л.У. (Республика Калмыкия), Темирдашева Н.М. (Республика Карачаево – Черкессия), Ваюта Н.П. (Республика Карелия), Одинцова З.Э. (Республика Коми), Егошина Л.В. (Республика Марий Эл), Юдина Н.Д. (Республика Мордовия), Хадарцева Е.Л. (Республика Северная Осетия), Гагарин В.И. (Республика Саха), Федорова М.А. (Республика Саха), Валеева Ф.В. (Республика Татарстан), Хасанов Э.Н. (Республика Татарстан), Чубарова Р.В. (Республика Тыва), Трусков В.В. (Республика Удмуртия), Субракова Н.И. (Республика Хакасия), Махмудхаджиев А.А. (Республика Чечня), Маркова Т.Н. (Республика Чувашия), Мадьянов И.В. (Республика Чувашия), Леонова Н.В. (Алтайский край), Иванова Л.А. (Краснодарский край), Мурадян Г.А. (Краснодарский край), Догадин С.А. (Красноярский край), Таранушенко Т.Е. (Красноярский край), Морозова А.М. (Приморский край), Александрович Г.А. (Ставропольский край), Захарова Р.В. (Хабаровский край), Зыкова Т.А. (Архангельская область), Старцева М.А. (Архангельская область), Сучкова Е.Н. (Астраханская область), Оглоблина Г.Я. (Брянская область), Вачугова А.А. (Волгоградская область), Кошинин М.Н. (Вологодская область), Золотев В.И. (Воронежская область), Романенко И.А. (Ивановская область), Бардымова Т.П. (Иркутская область), Хамнуева Л.Ю. (Иркутская область), Кручинин С.Н. (Калининградская область), Гончарова С.А. (Калужская область), Квиткова Л.В. (Кемеровская область), Мельчинская С.И. (Курская область), Веденеева Л.Ф. (Ленинградская область), Коняева Г.И. (Липецкая область), Славкина Ю.А. (Мурманская область), Костров А.И. (Нижегородская область), Стронгин Л.Г. (Нижегородская область), Брызгалина С.М. (Новокузнецкая область), Бондарь И.А. (Новосибирская область), Руяткина Л.А. (Новосибирская область), Поташева Т.М. (Омская область), Елпатова В.А. (Оренбургская область), Смирнова Е.Н. (Пермская область), Ильяшенко Е.А. (Псковская область), Воробьев С.В. (Ростовская область), Кудинов В.И. (Ростовская область), Дубинина И.И. (Рязанская область), Вербовой А.Ф. (Самарская область), Болотова Н.В. (Саратовская область), Родионова Т.И. (Саратовская область), Васьков В.М. (Свердловская область), Киселева Т.П. (Свердловская область), Новиков В.И. (Смоленская область), Ромазанович И.Г. (Тамбовская область), Васюткова О.А. (Тверская область), Прилепа С.А. (Тульская область), Вознюк Н.Е. (Тульская область), Нелаева А.А. (Тюменская область), Суплотова Л.А. (Тюменская область), Привалов В.А. (Челябинская область), Яновская М.Е. (Ярославская область), Древаль А.В. (Московская область), Акмаев И.Г. (г. Москва), Александров А.А. (г. Москва), Аметов А.С. (г. Москва), Анциферов М.Б. (г. Москва), Бабичев В.Н. (г. Москва), Беловалова И.М. (г. Москва), Ветшев П.С. (г. Москва), Дедов И.И. (г. Москва), Зилов А.В. (г. Москва), Касаткина Э.П. (г. Москва), Кузнецов Н.С. (г. Москва), Марова Е.И. (г. Москва), Мельниченко Г.А. (г. Москва), Петеркова В.А. (г. Москва), Потемкин В.В. (г. Москва), Фадеев В.В. (г. Москва), Шестакова М.В. (г. Москва), Берштейн Л.М. (г. Санкт-Петербург), Бубнов А.Н. (г. Санкт-Петербург), Ворохобина Н.В. (г. Санкт-Петербург), Котова С.М. (г. Санкт-Петербург), Потин В.В. (г. Санкт-Петербург), Халимов Ю.Ш. (г. Санкт-Петербург)

Утверждены решением Президиума общероссийской общественной организации эндокринологов «Российская ассоциация эндокринологов» на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» 25-28 мая 2014 г.

Состав Президиума:

академик, проф. Дедов И.И. (г. Москва)
академик, проф. Мельниченко Г.А. (г. Москва)
д.м.н., проф. Рожинская Л.Я. (г. Москва)
д.м.н. Молитвословова Н.Н. (г. Москва)
д.м.н., проф. Горельшев С.К. (г. Москва)
д.м.н., проф. Кузнецов Н.С. (г. Москва)
член-корр., проф. Майстренко Н.А. (г. Санкт-Петербург)

Состав экспертов-составителей:

Академик, проф. Дедов И.И.
Академик, проф. Мельниченко Г.А.
Д.м.н. Молитвослова Н.Н.
Д.м.н., проф. Рожинская Л.Я.

Рабочая группа:

д.м.н., проф. Пронин В.С. (г. Москва)
д.м.н., проф. Анциферов М.Б. (г. Москва)
д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (г. Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. Шалимов Ю.Ш. (г. Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. Суплотова Л.А. (Тюменская область)
д.м.н., проф. Догадин С.А. (Красноярский край)
д.м.н., проф. Григорьев А.Ю. (г. Москва)
д.м.н., проф. Зыкова Т.А. (Архангельская область)
д.м.н., проф. Морозова А.М. (Приморский край)
д.м.н., проф. Моругова (республика Башкортостан)
к.м.н. Леонова Н.В. (Алтайский край)
к.м.н. Иловайская И.А. (Московская область)

Состав Экспертов-рецензентов:

д.м.н., проф. Фадеев (г. Москва)
д.м.н., проф. Баранов (г. Санкт-Петербург)
д.м.н., проф. Древаль А.В. (г. Москва)

Список сокращений

ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1

КТ – компьютерная томография ЛГ – лютеинизирующий
гормон

МРТ – магнитно-резонансная томография МЭН-1 – синдром множественного
эндокринной неоплазии 1 типа ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест ПРЛ –
пролактин СТГ – соматотропный гормон (гормон роста)

СТЛ – соматолиберин СТС – соматостатин

ТТГ – тиреотропный гормон ФСГ – фолликулостимулирующий
гормон Э2- эстрадиол

1. Методология.

Методы, использованные для сбора /селекции доказательств: поиск в электронной базе данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Уровни доказательности и классы рекомендаций.

Уровень	Источник доказательств	
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные мета-анализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов.	
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Мета-анализы ограничены но проведены на хорошем уровне. Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль».	
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию.	
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.	
Класс	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со

	доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	стандартной методикой/терапией.
В	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений.
С	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов.
Д	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, <i>либо</i> убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой.	Не рекомендовано.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств,

присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из неё рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников (материалов), используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

Были использованы: материалы консенсусной группы по акромегалии: «Руководство по лечению акромегалии: обновление» – 2009 г., «Критерии для лечения» – 2010 г., «Диагностика и лечение осложнений» – 2012 г.; медицинское руководство для клинической практики по диагностике и лечению акромегалии Американской ассоциации клинических эндокринологов – 2011 г.; систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные статьи.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценке обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-эндокринологов и врачей терапевтов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена к рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка:

Первый Российский консенсус по диагностике, лечению, мониторингу акромегалии в качестве проекта был опубликован в журнале «Проблемы эндокринологии» в 2007 г.

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии – пособии для врачей под редакцией академика РАН и РАМН проф. И.И. Дедова и академика РАМН, профессора Г.А. Мельниченко в 2012 г.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

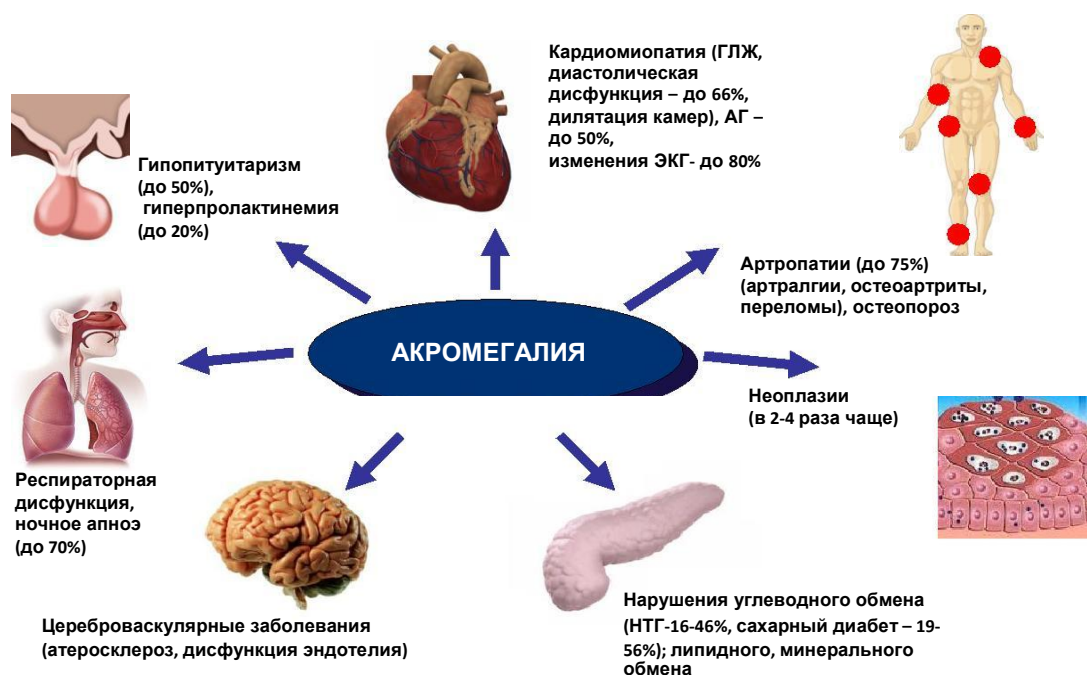
Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (I, II, III, IV) и индикаторы доброкачественной практики приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определение.

Акромегалия (код МКБ – E22.0) - это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма (рис.1.). Чаще всего акромегалией заболевают между 20 и 40 годами, но иногда наблюдается ее возникновение как в возрасте старше 50 лет.

Если заболевание возникает в детстве или в подростковом возрасте, когда еще отсутствует оксификация эпифизов, происходит избыточный пропорциональный рост костей скелета в длину, что приводит к значительному увеличению линейного роста субъекта. Такой клинический синдром получил название *гигантизма*. Если эти больные не

получают своевременное и адекватное лечение, то после завершения пубертатного периода у них помимо гигантизма развиваются все типичные симптомы акромегалии.



Colao A., et al. *Endocr Rev*, 2004

Рис.1 Системные проявления акромегалии.

Акромегалия характеризуется прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни. Смертность среди больных акромегалией превышает в десять раз таковую в популяции. Приблизительно 50% нелеченных больных умирают в возрасте до 50 лет. Основными причинами повышенной смертности и сокращения продолжительности жизни являются осложнения, вызванные длительной гиперпродукцией гормона роста: сердечно-сосудистая патология, диабет и его осложнения, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и некоторые другие. В свою очередь, своевременная диагностика и адекватное лечение акромегалии позволяет сократить риск смертности в 2-5 раз.

Точную цифру распространенности акромегалии и соматотропином трудно указать в связи с тем, что время от появления первых признаков акромегалии до установления точного диагноза колеблется от 5 до 15 лет. Тем не менее, в 80-е-90-е годы прошлого столетия распространенность акромегалии оценивалась как 40-60 случаев на 1 млн. человек. В Бельгийском исследовании, опубликованном в 2006 г., эти цифры превышали 100 случаев на 1 миллион. По предварительным расчетам пока неполной Российской базы пациентов с акромегалией это заболевание встречается с частотой 30 случаев на 1 млн. жителей России.

Постепенное появление симптоматики часто означает, что акромегалия впервые диагностируется лишь в достаточно зрелом возрасте, т.е. средний возраст на момент первичной диагностики заболевания составляет 40 лет. Учитывая столь медленную динамику развития симптомов, было отмечено, что изменение внешности заметили лишь 13% пациентов из обратившихся за медицинской помощью.

Фактическая распространенность акромегалии может превышать привычные расчетные значения.

В самом деле, основанный на особенностях внешнего вида больного диагноз с наибольшей вероятностью предположит врач, ранее не видевший этого пациента. Несмотря на медленное прогрессирование, для акромегалии характерна существенная выраженность физических и психосоциальных нарушений, а также повышенная смертность.

Хотя акромегалия характеризуется выраженной симптоматикой, эти изменения нарастают постепенно, и для их проявления могут потребоваться годы. Таким образом, диагноз акромегалии обычно ставят только в достаточно зрелом возрасте.

Доброкачественные моноклональные аденомы гипофиза являются причиной 98% случаев акромегалии. Эти опухоли секретируют либо только СТГ, либо СТГ и пролактин (ПРЛ). Причина образования секретирующих гормон роста аденом гипофиза пока неизвестна.

3. Диагностика.

Первоначальный диагноз акромегалии обычно основан на клинической симптома (рис. 2), хотя вследствие медленного развития физикальных изменений заболевание в течение многих лет может оставаться нераспознанным.

*Процент от больных соответствующего пола

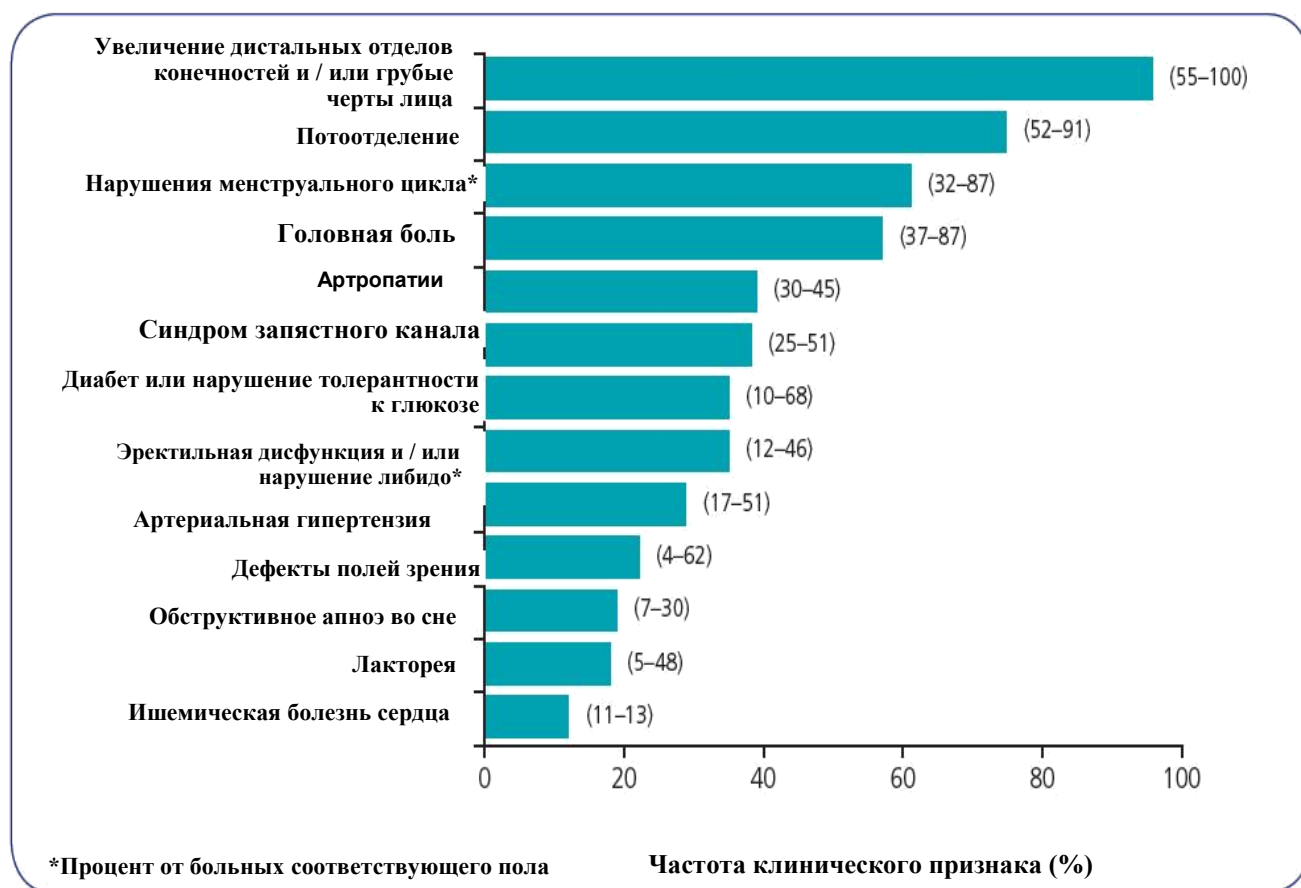


Рисунок 2. Распространенность проявлений акромегалии на момент постановки диагноза (цит. из Holdaway & Rajasoorya. *Pituitary* 1999 [5]). Воспроизведено с разрешения Springer Science и Business Media.

Врач (эндокринолог) должен заподозрить наличие акромегалии у пациента, если он имеет два и более из следующих клинических проявлений:

- Впервые выявленный сахарный диабет
- Распространенные артралгии
- Повышенная утомляемость
- Головные боли
- Синдром запястного канала
- Синдром ночного апноэ
- Повышенное потоотделение
- Дневная сонливость
- Впервые выявленная или трудно поддающаяся лечению гипертония
- Бивентрикулярная гипертрофия, диастолическая или систолическая дисфункция
- Сужение полей зрения
- Полипы толстого кишечника
- Прогрессирование выраженности неправильного прикуса

(уровень доказательности I, класс рекомендаций A)

Во время сбора жалоб и анамнеза обратить внимание на наличие случаев заболевания акромегалией, аденом гипофиза у родственников. При положительном результате требуется дополнительное генетическое исследование с целью исключения МЭН-1 синдрома, семейной акромегалии, FIPA (семейные изолированные аденомы гипофиза).

При выявлении ряда клинических симптомов, крайне подозрительных на акромегалию следующим этапом является проведение лабораторных исследований:

- **Гормональные анализы следует начинать с измерения показателя ИРФ-1**

Уровни ИРФ-1 подвергаются циркадным изменениям значительно в меньшей степени, чем уровни СТГ благодаря длительному периоду полужизни, в связи с чем, однократное определение уровня ИРФ-1 имеет значительные преимущества перед однократным измерением уровня СТГ и отражает его интегрированную секрецию.

Более того, *уровни ИРФ-1 могут измеряться в любое время дня, пребывание натошак не обязательно*, что создает максимальные удобства для больного и врача. Этот показатель является надежным маркером для диагностики, мониторинга и особенно скрининга акромегалии.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

При интерпретации показателя ИРФ-1 необходимо учитывать, что ложное его повышение возможно при беременности благодаря выработке плацентой большого количества малых молекул СТГ с достаточной биологической активностью.

Существуют также состояния и заболевания, при которых имеется ложное снижение уровня ИРФ-1. К ним относятся: системные заболевания и состояния, сопровождающиеся повышенным катаболизмом (ВИЧ-инфицированные лица, больные СПИДом, при обширных ожогах и абдоминальных хирургических вмешательствах), печеночная и почечная недостаточность, хроническое недоедание, сахарный диабет. В случае некомпенсированного сахарного диабета у пациента с клиническими симптомами акромегалии требуется повторное определение уровня ИРФ-1 после компенсации углеводного обмена. Кроме того, применение оральных эстрогенов подавляет секрецию СТГ и может вызвать снижение уровня ИРФ-1 у больной с акромегалией при исходном незначительном или умеренном его повышении.

Рекомендуется использование одной и той же лабораторной методики для повторных определений содержания ИРФ-1 у каждого конкретного пациента ввиду расхождения показателей между различными лабораториями.

В настоящее время показана нецелесообразность применения в качестве диагностических маркеров акромегалии таких составляющих ИРФ-1 – комплекса, циркулирующего в крови, как ИРФ-1 – связывающий белок -3 и свободная кислая субъединица, так как они не обладают преимуществами в отношении чувствительности и специфичности в сравнении с ИРФ-1. Определение уровня свободного ИРФ-1 и ИРФ-1-связывающих белков также признано не целесообразным для диагностики акромегалии.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций А).

- При высоком уровне ИРФ-1 необходимо провести **анализ уровня гормона роста с применением ОГТТ (75 г глюкозы per os с исследованием уровня СТГ каждые 30 минут в течение 2-х часов)**. Нормальные показатели СТГ/ОГТТ – менее 1 нг/мл после нагрузки глюкозой в любой из 5 точек, кроме базальной.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C).

- Некоторые исследователи считают, что при сочетании типичных клинических симптомов акромегалии с высоким уровнем ИРФ-1 можно пренебречь данным тестом.

(уровень доказательности 4, класс рекомендаций D).

- При наличии СД – возможно исследование ритма СТГ (5 точек в течение 2-х часов с интервалом в 30 мин.).

(уровень доказательности 4, класс рекомендаций D).

Рекомендовано использование первого и второго международных стандартов (IS) для рекомбинантного СТГ (IS 88/624 и 98/574), которые содержат 95% гормона роста с молекулярной массой 24 кДа вместо IS 80/505, состоящего из смеси изоформ СТГ.

В целом, уровни СТГ и ИРФ-1 тесно коррелируют друг с другом. Однако, до 30% больных имеют расхождения данных показателей. Наиболее частым вариантом является сочетание повышенного уровня ИРФ-1 с нормальными уровнями СТГ, что вероятнее всего отражает начало заболевания. Значительно реже встречаются повышенные уровни СТГ (как базальные, так и в ходе ОГТТ) с нормальным показателем ИРФ-1. Такое расхождение может быть связано с неправильной стандартизацией проб, влиянием возраста, гонадного статуса, генетическими различиями связывающих белков и, наконец, стрессом во время забора проб крови. Если степень расхождения показателей существенна и имеются клинические признаки, дающие веские основания заподозрить акромегалию, абсолютно оправдано проведение повторных лабораторных тестов.

(уровень доказательности 4, класс рекомендаций D).

- **В биохимическом анализе крови** следует обратить внимание на уровень кальция. Наличие гиперкальциемии является показанием к проведению дополнительных исследований с целью исключения первичного гиперпаратиреоза. При выявлении последнего – исключить наличие у пациента МЭН-1 синдрома.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C).

Лабораторные тесты, не несущие дополнительной информации или имеющие специальные показания:

- **Тест с СТЛ** (100 мкг в/в) также не является ценным как в диагностике СТГ-продуцирующих аденом, так и в диагностике эктопической продукции соматолиберина.
- Показанием для определения в сыворотке крови уровня СТЛ является подозрение на его эктопическую продукцию, которое основывается на отсутствии МРТ-признаков аденомы гипофиза и выявлении объемного образования в грудной либо брюшной полости у пациента с клинической картиной акромегалии. При данном заболевании уровни СТЛ превышают 300 пг/мл, тогда как во всех остальных случаях, включая и гипоталамическую гиперпродукцию СТЛ, его уровень составляет менее 50 пг/мл.
- **Определение содержания СТГ в крови, оттекающей из нижних каменистых синусов**, показано в случаях, когда необходимо уточнение локализации микроаденомы ввиду отсутствия ее четких МРТ-признаков, либо в случае подозрения на гиперплазию гипофиза. Как правило, сочетают с внутривенным введением СТЛ.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

Диагностический алгоритм акромегалии представлен на рис.3.



Рисунок 3. Диагностический алгоритм акромегалии (из Melmed. *New Engl J Med* 2006 [1]) Воспроизведено с разрешения правообладателя. © 2006 Massachusetts Medical Society.

Инструментальное обследование.

- МРТ головного мозга, области гипофиза с/без контрастирования; при противопоказаниях (наличие пейсмекера, металлических имплантов и др.) – КТ

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций B)

Дополнительное обследование.

- Обследование полей зрения при компрессии хиазмы (по данным МРТ) или соответствующих жалобах

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

- **Дополнительные гормональные анализы:**
 - пролактин с целью выявления смешанной (СТГ/ПРЛ-секретирующей) аденомы гипофиза
 - исключение гипопитуитаризма (АКТГ, кортизол, ТТГ, св.Т4, ЛГ, ФСГ, тестостерон, Э2, осмоляльность плазмы и мочи), особенно в случае макроаденомы

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

4. Дифференциальная диагностика.

Дифференциальный диагноз спорадической акромегалии проводится с МЭН-1-синдромом, редкими генетическими синдромами: McCune–Albright и Carney Complex, изолированной семейной акромегалией, а также гипотиреозом, пахидермопериостозом, болезнью Педжета.

Клиническая картина акромегалии с развитием аденомы может быть проявлением **МЭН-1-синдрома**, для которого наряду с соматотропиномой характерно наличие гормонально-активных опухолей паращитовидных желез, островков поджелудочной железы, а иногда и опухоли легких.

Для редкого **синдрома McCune–Albright**, помимо клинической картины акромегалии (20% пациентов), характерна также специфическая триада: полиостотическая фиброзная дисплазия, преждевременное половое созревание, специфические пигментные пятна бледно-кофейного цвета. У 1/3 больных выявляется аденома гипофиза.

Carney Complex – очень редкое заболевание, одним из проявлений которого может быть акромегалия. Преобладают такие клинические симптомы как: пятнистая кожная пигментация; миксомы сердца, кожи, слизистых; шванномы. В ряде случаев развивается карцинома щитовидной железы, аденомы грудных желез, опухоли яичек с кальцификацией клеток Сертоли, поликистоз яичников. Возможен атипичски протекающий, периодически манифестирующий АКТГ - независимый гиперкортицизм. Акромегалия манифестирует, как правило, в 3-й декаде жизни. Большинство пациентов с данным заболеванием (до 75%) имеет бессимптомное увеличение уровня СТГ, ИРФ-1, пролактина или имеет нарушенные функциональные тесты (СТГ/ОГТТ).

Наличие **изолированной семейной акромегалии** устанавливается, если в семье зафиксировано 2 и более случая акромегалии или гигантизма при отсутствии МЭН-1 синдрома или Carney Complex. Данные случаи акромегалии отличаются от спорадической более ранним возрастом постановки диагноза (25 лет), преобладанием мужчин (соотношение м:ж=1,5:1,0), и практически во всех случаях наличием макро- или гигантской аденомы гипофиза. Причиной высокого риска развития данного синдрома является наличие врожденной мутации одного из взаимодействующих с рецептором белков – aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP-мутация).

При **гипотиреозе** возможны сходные с акромегалией изменения в виде утолщения кожи, отека лица, макроглоссии, повышенной дневной сонливости, огрубения голоса. Диагноз акромегалии исключается при выявлении снижения функции щитовидной железы и повышенного ТТГ в сочетании с нормальными уровнями СТГ как базальными, так и в ходе ОГТТ, а также нормальным уровнем ИРФ-1.

Редкое семейное заболевание, известное как **пахидермопериостоз**, может быть ошибочно принято за акромегалию, так как характеризуется грубыми чертами лица,

выраженным утолщением кожи с грубыми кожными складками, преимущественно в области лба и волосистой части головы и гипертрофической остеоартропатией. Характерным симптомом данного заболевания является увеличение кистей с изменением дистальных фаланг в виде **барабанных палочек**, а также гиперостоз дистальных отделов длинных трубчатых костей (выраженное утолщение кортикального слоя), что определяется с помощью рентгенографии. Выявление нормальных уровней СТГ как базальных, так и при проведении функциональных тестов, отсутствие признаков аденомы гипофиза отвергает диагноз акромегалии.

При **болезни Педжета (деформирующая остеодистрофия)** происходит избирательное утолщение *проксимальных* отделов длинных трубчатых костей, их дугообразное искривление с грубой трабекулярной перестройкой, увеличение черепа за счет утолщения лобной и теменных костей с уменьшением лицевого скелета (последнее не характерно для акромегалии). Основным лабораторным признаком болезни Педжета является высокая активность общей щелочной фосфатазы. При этом отсутствуют характерные для акромегалии изменения мягких тканей, области турецкого седла, определяется нормальное содержание СТГ и ИРФ-1 в крови.

5. Лечение.

Цели лечения акромегалии должны быть обсуждены с пациентом и включают:

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций B):

1. Нормализация гормональных показателей.

Целевые значения на основе мета-анализа (I.M.Holdaway et al., Eur J Endocrinol, 159:89-95,2008):

- СТГ $\leq 2,5$ нг/мл (≤ 1 мкг/л при высокочувствительном методе определения) – при лечении длительно действующими аналогами соматостатина
- минимальный уровень СТГ/ОГТТ < 1 нг/мл ($< 0,4$ мкг/л при высокочувствительном методе определения) - после аденомэктомии
- нормализация уровня ИФР-1

2. Уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»

3. Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания.

4. Минимизация риска преждевременной смерти (что достигается нормализацией гормональных показателей и контролем осложнений акромегалии, прежде всего в отношении метаболизма глюкозы и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы)

В цели лечения входит терапия сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений:

- кардиологических,

- сахарного диабета 2 типа,
- нарушения липидного обмена,
- обструктивного ночного апноэ,
- полипов толстого кишечника и др.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций C)

Для достижения целей лечения необходимо:

1. Эффективная терапия, направленная на снижение уровней СТГ и ИФР1
2. Регулярная клиническая оценка и лечение сопутствующих заболеваний (системных проявлений акромегалии).

5.1. Методы лечения.

5.1.1. Трансфеноидальная аденомэктомия – метод выбора в качестве первичного лечения при:

- Интраселлярных микроаденомах
- Неинвазивных макроаденомах
- Симптомах компрессии зрительных нервов, хиазмы
- Апоплексии гипофиза

(Уровень доказательности 2, класс рекомендации A)

При экстраселлярной макроаденоме (особенно в случае латероселлярного распространения), низкой вероятности эффективности операции и отсутствии компрессии локальных структур

- Может быть назначена операция для уменьшения размеров опухоли и, как следствие, улучшения ответа на медикаментозную или лучевую терапию.
- Обсудить с пациентом возможности первичной лекарственной терапии в качестве альтернативы

(уровень доказательности 2-3, класс рекомендации B).

Послеоперационный мониторинг

- Исследование базального уровня СТГ в первые сутки: СТГ < 2 нг/мл – предиктор долгосрочной ремиссии.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации C)

- Определение уровня СТГ/ОГТТ – 7-10 сутки после операции, а также через 12 недель. Уровень менее 1нг/мл означает ремиссию.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации C)

- Исследование уровня ИРФ-1 – через 12 недель после операции

(уровень доказательности 2, класс рекомендации C)

- При повышенном уровне ИРФ-1 – повторно через 9-12 недель, прежде чем менять тактику ведения (возможна отсроченная нормализация).

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

- Контрольная МРТ головного мозга – не ранее, чем через 12 недель, оптимально – через 6 месяцев после операции.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

- В раннем послеоперационном периоде необходимо мониторировать электролиты крови, симптомы несахарного диабета, при показаниях – исследование осмоляльности плазмы и мочи.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

- Необходимо мониторировать функцию надпочечников и при необходимости назначить заместительную гормональную терапию.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

- В послеоперационном периоде возможен натрийурез в результате быстрого снижения уровней СТГ и ИФР-1

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

- На 6-й-12й неделе после операции необходимы анализы уровней гормонов щитовидной железы и половых гормонов для оценки необходимости заместительной гормональной терапии.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

5.1.2. Медикаментозная терапия.

- В настоящее время применяются три класса препаратов:

- аналоги соматостатина
- агонисты рецепторов дофамина
- антагонисты рецепторов СТГ

(уровень доказательности 1, класс рекомендации A)

Аналоги соматостатина – препараты первой линии в качестве медикаментозной терапии акромегалии.

- В России зарегистрированы следующие препараты из группы аналогов соматостатина:

Октреотид:

Короткого действия: Сандостатин (октреотид, оригинальный препарат, Novartis, Швейцария), Октреотид (Ф-Синтез, Россия); Октреотид (Фармсинтез, Россия), Октреотид (Компания Деко, Россия)

Пролонгированного действия: Сандостатин ЛАР® (октреотид, оригинальный препарат, Novartis, Швейцария); Октреотид-Лонг® (Ф-Синтез, Россия); Октреотид-Депо® (Фармсинтез, Россия)

Ланреотид:

Короткого действия: Соматулин (ланреотид, оригинальный препарат, Ipsen, Франция)

Пролонгированного действия: Соматулин Аутожель® (ланреотид, оригинальный препарат, Ipsen, Франция).

Утверждения в отношении аналогов соматостатина с указанием класса рекомендации:

- Эффективны в отношении снижения уровней ИФР-1 и СТГ до нормальных значений приблизительно у 55% пациентов. Октреотид ЛАР и Ланреотид Аутожель обладают сопоставимым профилем эффективности и безопасности.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации B)

- Способствуют уменьшению объема аденомы у 25-70% пациентов на 13-57 % от исходного объема опухоли с большей эффективностью в случае применения в качестве первичной терапии (de novo).

(уровень доказательности 3, класс рекомендации B).

- Эффективность терапии аналогами соматостатина рекомендовано оценивать не ранее чем через 6 месяцев от начала терапии.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C).

- Возможные побочные эффекты: симптомы со стороны ЖКТ (чаще диарея, значительно реже – запоры, метеоризм и др.), гепато-билиарной системы (расширение желчных протоков; образование взвеси, камней желчного пузыря), выпадение волос, брадикардия, нарушения углеводного обмена, которые, как правило, не являются клинически значимыми и не требуют отмены препарата.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации B)

- Терапия октреотидом короткого действия эффективна и может быть применена в случае необходимости проведения короткого курса лечения (в предоперационном периоде).

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

Показания к применению аналогов соматостатина.

- Главное показание - в качестве дополнительной терапии при сохранении активности заболевания в исходе хирургического вмешательства.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации A)

- При макроаденоме, низкой вероятности эффективности операции и отсутствии компрессии локальных структур с пациентом необходимо обсудить возможности первичной лекарственной терапии в качестве альтернативы хирургической операции.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации B)

- До операции для улучшения послеоперационных гормональных показателей.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации B)

- Аналоги соматостатина могут быть назначены, если операция противопоказана или ее проведение отложено из-за сопутствующих заболеваний.

(уровень доказательности 4, класс рекомендации C)

- Аналоги соматостатина показаны в период до наступления максимального эффекта после лучевой терапии.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации A)

Проба с октреотидом короткого действия.

Цель: определение переносимости и степени чувствительности к препарату для оценки целесообразности применения терапии длительно действующими аналогами соматостатина.

Техника выполнения: в течение 3-х дней проводится введение октреотида в дозе 100 мкг х 3 раза в день подкожно с определением уровня ИРФ-1 исходно, и после окончания пробы.

Снижение уровня ИРФ-1 <30% от исходного показателя – низкая чувствительность

на 30-60% - средняя чувствительность

>60% - высокая чувствительность

(уровень доказательности 4, класс рекомендации D)

Применение аналогов соматостатина длительного действия и титрация режима дозирования.

Октреотид пролонгированного действия:

Не зависимо от цели назначения первичная доза октреотида пролонгированного действия составляет 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Контроль уровня СТГ и ИРФ-1 проводится не ранее, чем через 3 месяца, оптимально через 6 месяцев от начала терапии. В зависимости от достигнутых показателей СТГ и ИРФ-1 решать вопрос о необходимости титрации дозы препарата (рис.4 и 5).

<ul style="list-style-type: none"> • Уровень гормона роста $\leq 1,0$ нг/мл и • Нормальный/низкий по отношению к нижней границе нормы уровень ИРФ-1 и • Контроль заболевания <p>Решить вопрос о снижении дозы октреотида ЛАР до 10 мг в месяц</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень гормона роста $\leq 2,5$ нг/мл и • Нормальный уровень ИРФ-1 и • Контроль заболевания <p>Поддерживать дозу октреотида ЛАР на уровне 20 мг в месяц</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень гормона роста $>2,5$ мкг/л и/или • Повышенный уровень ИРФ-1 и/или • Заболевание не поддается контролю <p>Повышение дозы октреотида ЛАР до 30 мг в месяц</p> <p>Если не удастся достичь оптимального контроля при применении октреотида ЛАР в дозе 30 мг в месяц, может быть проведена оптимизация дозы до 40 мг в месяц</p>
---	---	---

Рис. 4. Схема титрации дозы пролонгированного октреотида.

<ul style="list-style-type: none"> • Эту схему терапии следует применять у пациентов, получающих октреотид ЛАР в качестве первой линии терапии. Начальная доза при этом составляет 30 мг в месяц, далее на основании уровня гормона роста и ИРФ-1 проводят индивидуальную титрацию с повышением или снижением дозы до 40 или 20 мг в месяц соответственно. • У молодых пациентов с большими опухолями, у которых вероятен субоптимальный ответ на октреотид ЛАР в стандартной дозе, терапию следует начинать с дозы 40 мг. • У пациентов с большими опухолями может быть эффективна длительная терапия.
--

Рис. 5. Схема терапии длительно действующим октреотидом.

Ланреотид (Соматулин[®] Аутожель[®]):

Ланреотид – синтетический пептид, аналог природного соматостатина, способный подавлять секрецию СТГ за счет выраженной тропности к соматостатиновым рецепторам человека SSTR 2, 3, 5. Препарат также оказывает антипролиферативное и проапоптотическое действие на соматотрофы.

Соматулин[®] Аутожель[®] представляет собой гель для подкожного введения пролонгированного действия (60, 90 или 120 мг), который поставляется в предварительно заполненном шприце. Каждая инъекция Соматулина[®] Аутожель[®] производится глубоко подкожно из готового к использованию шприца: для дозировки 90 мг – 1 раз в 28 дней; для дозировки 120 мг – 1 раз в 28, 42 или 56 дней.

Схема титрации. Первые три инъекции Соматулина[®] Аутожель[®] назначаются в дозе 90 мг или 120 мг 1 раз в 28 дней, после чего в зависимости от достигнутого уровня СТГ, ИРФ-1 и динамики клинических симптомов, препарат назначается в дозе 120 мг раз в 28, 42 или 56 дней. При этом, 120 мг Соматулина[®] Аутожель[®] раз в 56 дней эквивалентно 10 мг октреотида раз в 28 дней; 120 мг Соматулина[®] Аутожель[®] раз в 42 дня – 20 мг октреотида раз в 28 дней и 120 мг Соматулина[®] Аутожель[®] раз в 28 дней – 30 или 40 мг октреотида раз в 28 дней. Этим же принципом соответствия интервалов введения Соматулина[®] Аутожель[®] 120 г и дозировок октреотида следует руководствоваться при переводе пациентов с одного аналога соматостатина на другой.

Побочные реакции на фоне лечения ланреотидом такие же, как у октреотида.

При недостаточной эффективности стандартной дозы аналогов соматостатина:

- Увеличение дозы пролонгированной формы октреотида (сандостатина ЛАР, октреотида Депо, октреотида ЛОНГ) до 40 мг 1 раз в 28 дней (рис. 4, 5).
- Укорочение интервалов между введениями для пролонгированного ланреотида (Соматулин Аутожель) до 28 дней
- Комбинированная терапия (с каберголином)

При недостаточной эффективности максимальных доз аналогов соматостатина добавление каберголина может способствовать достижению ремиссии акромегалии даже в случае отсутствия гиперпролактинемии.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации B)

- Переключение на другой препарат (октреотид/ланреотид)

У пациентов с непереносимостью или при недостаточной эффективности одного из аналогов возможно эффективное и безопасное применение другого препарата из класса аналогов соматостатина. Помимо отсутствия потери эффективности терапии при смене препарата, в некоторых случаях показано преимущество перевода пациентов с одного аналога соматостатина на другой (с октреотида на ланреотид или наоборот).

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C).

При отсутствии чувствительности к аналогам соматостатина

В случае резистентности к терапии длительно действующими аналогами соматостатина показано следующее лечение: пегвисомант* (Сомаверт, Пфайзер, США), пасиреотид ЛАР** (Новартис Фарма) и/или лучевая терапия.

**пегвисомант - генно-инженерный аналог гормона роста, антагонист рецепторов гормона роста, блокирует синтез и секрецию ИРФ-1, не зарегистрирован в России.*

***пасиреотид ЛАР – мультилигандный аналог природного соматостатина длительного действия, эффективность доказана в клинических испытаниях*

Агонисты дофамина.

- Доступны два представителя агонистов дофамина: каберголин (достинекс, агалатес, берголак) и бромкриптин.

(уровень доказательности 1, класс рекомендации A)

- Предпочтительно применение Каберголина*, являющегося селективным агонистом D₂ дофаминовых рецепторов и более эффективным, чем бромкриптин в отношении возможности достижения ремиссии заболевания.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации B)

**В отличие от бромкриптина в инструкции по применению каберголина нет показания к лечению акромегалии, однако весь международный опыт свидетельствует о высокой эффективности данного препарата в лечении акромегалии*

- Рекомендуемые дозы Каберголина – от 3,5 до 7,0 мг в неделю.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

- Агонисты дофамина могут быть назначены в качестве первичной медикаментозной терапии, предпочтительно пациентам с умеренным повышением уровня ИРФ-1 и/или в комбинации с аналогами соматостатина.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации B)

- Отсутствует четкая взаимосвязь эффективности агонистов дофамина при акромегалии с наличием, либо отсутствием сопутствующей гиперпролактинемии.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

- Необходимо информировать пациентов о возможных побочных эффектах агонистов дофамина, таких как: нарушения функций желудочно-кишечного тракта, ортостатическая гипотензия, головная боль, заложенность носа.

(уровень доказательности 1, класс рекомендации A)

- В случае применения высоких доз каберголина у пациентов с сопутствующим заболеванием – болезнью Паркинсона – возможно появление ЭХО-КГ-признаков нарушения функции клапанного аппарата без четких клинических проявлений.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

Гормональный мониторинг на фоне медикаментозной терапии.

1. В качестве маркеров активности заболевания на фоне терапии, как агонистами дофамина, так и длительно действующими аналогами соматостатина необходимо использование показателя уровня СТГ и ИРФ-1. Как минимум – мониторинг уровня ИРФ-1*.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

**Примечание: при уровне СТГ более 40 нг/мл показатели ИРФ-1 представлены в виде плато.*

2. Исследование уровня СТГ в ходе ОГТТ может быть полезной, но не обязательной процедурой мониторинга.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

3. Определение уровня СТГ каждые 30 минут в течение 3-х часов является громоздким исследованием для пациента и вероятнее всего не несет дополнительной информации о степени ремиссии заболевания.

(уровень доказательности 3, класс рекомендации D)

4. В случае применения агонистов дофамина мониторинг уровней СТГ, ИРФ-1 и пролактина при наличии исходной гиперпролактинемии должен проводиться каждый раз в случае изменения дозы препарата через 4-6 недель от момента коррекции.

(уровень доказательности 2-3, класс рекомендации B)

5.1.3. Лучевая терапия.

Существуют два основных типа лучевой терапии: традиционная фракционная радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия. Фракционная радиотерапия, как правило, назначается в дозе 160-180 рад 4-5 раз в неделю в течение 5-6 недельного периода в суммарной дозе 4500-5000 рад. Сроки наступления ремиссии после данного вида лучевой терапии - от 5 до 20 лет.

(уровень доказательности 2-3, класс рекомендаций B).

Стереотаксическая радиохирургия включает: гамма-нож, киберг-нож и линейный ускоритель с применением высокоэнергетических фотонов. В некоторых центрах применяются протоновые частицы для проведения стереотаксической радиохирургии.

Ее главное отличие от фракционной радиотерапии - возможность направить однократно очень большую дозу узким фокусирующим пучком на четко ограниченную зону (участок), что значительно уменьшает число осложнений и повышает эффективность данного вида лучевой терапии. При проведении облучения с помощью гамма-ножа происходит концентрация гамма-лучей, исходящих из 201 источника, содержащих радиоактивный кобальт-60, на узком поле. Сроки наступления ремиссии при проведении стереотаксической радиохирургии - от 2 до 7 лет (уровень доказательности 3).

Как первичный метод лечения применяется только при невозможности проведения аденомэктомии в следующих случаях:

- наличие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению
- категорический отказ больного от оперативного вмешательства
- отсутствие эффекта, либо непереносимость медикаментозной терапии

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C).

Как дополнительный метод:

- При агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, включая кавернозные синусы и даже височные доли.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C).

- В случае неполного удаления аденомы, особенно в сочетании с неблагоприятной гистологической картиной (большое количество митозов, высокий индекс пролиферации Ki-67, клеточная атипия) с целью подавления дальнейшей клеточной пролиферации и гиперпродукции СТГ.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

- Лучевая терапия показана также пациентам, резистентным к терапии аналогами соматостатина, либо когда есть серьезные противопоказания к проведению данного вида лечения.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

- С целью сократить длительность медикаментозной терапии (уменьшить стоимость лечения, либо при плохой переносимости терапии).

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

Роль длительно действующих аналогов соматостатина и в меньшей степени агонистов дофамина в качестве радиопротективных агентов во время проведения лучевой терапии до сих пор полностью не доказана, поэтому при наличии показаний возможно продолжение терапии данными препаратами в процессе облучения.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

Противопоказаниями для проведения лучевой терапии являются:

1) близкое расположение аденомы к перекресту зрительных нервов (менее 5 мм), особенно при наличии дефектов полей зрения, т. к. после проведения лучевой терапии возникает отек, способный усугублять имеющиеся нарушения зрения. При наличии такого расположения аденомы перед планируемым облучением идеальным является проведение хирургического лечения (аденомэктомии) с целью удаления супраселлярного компонента опухоли.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

Ведение пациентов в послелучевом периоде.

1. Ввиду отсроченного эффекта от лучевой терапии после облучения все больные нуждаются в назначении медикаментозной терапии на длительный период. Периодически (1 раз в 6-12 месяцев) после проведения лучевой терапии рекомендована отмена дополнительной медикаментозной терапии на срок от 1 до 3-х месяцев с целью определения наступления ремиссии заболевания (по уровню СТГ/ОГТТ и ИРФ-1) (уровень доказательности III, класс рекомендаций B). При достижении нормального показателя ИРФ-1 – отмена терапии на срок до 6 месяцев с повторным исследованием уровней СТГ и ИРФ-1.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций В)

2. В связи с возможным развитием гипопитуитаризма, частота которого достигает не менее 50% через 5-10 лет после облучения с тенденцией к увеличению показателя, всем пациентам необходим периодический контроль функционального состояния надпочечников, щитовидной железы и половых желез и при необходимости назначение соответствующей заместительной гормональной терапии. Особое внимание рекомендовано уделять молодому контингенту и лицам, планирующим потомство.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

У 30-70% больных акромегалией в исходе лечения может развиваться СТГ-недостаточность. К сожалению, пока отсутствует достаточное количество данных о целесообразности назначения таким пациентам заместительной терапии препаратами гормона роста.

3. Лучевая терапия может приводить к увеличению риска цереброваскулярных заболеваний и смертности от них (до 4 раз) (уровень доказательности II-III), зрительным нарушениям (до 3% пациентов) (уровень доказательности III), индукции вторичных опухолей головного мозга и радионекрозов (до 2% больных), в связи с чем все больные нуждаются в периодическом осмотре невролога, окулиста, при показаниях – проведении МРТ (КТ) головного мозга.

(уровень доказательности 2-4, класс рекомендаций С)

6. Лечение и мониторинг осложнений акромегалии.

Развивающиеся при акромегалии осложнения обусловлены: локальными масс-эффектами со стороны опухоли гипофиза, совместными эффектами гиперпродукции СТГ и ИРФ-1, а также тем или иным видом гипофизарной недостаточности.

1. В отличие от обратного развития изменений со стороны мягких тканей, *разрастание костей и суставов* практически не исчезает при достижении ремиссии заболевания. После нормализации уровней СТГ и ИРФ-1 (не ранее, чем через 6 месяцев) нередко требуется проведение дополнительного лечения:

- при выраженной артропатии показана активная терапия: назначение физиотерапии, системной и/или внутрисуставной противовоспалительной и анальгетической терапии. У части больных проводится эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций С)

- максилло-фасциальные корригирующие хирургические вмешательства ввиду выраженных деформаций челюсти

(уровень доказательности 4, класс рекомендаций D)

2. При выявлении *гипопитуитаризма*, который может иметь место еще до проведения хирургического и/или лучевого лечения, либо возникнуть после их проведения, требуется назначение гормональной заместительной терапии. В первую очередь это касается надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета. Перед назначением заместительной терапии половыми стероидами необходимо исключить противопоказания к их применению. Пациенты, получающие заместительную терапию половыми стероидами, также требуют наблюдения ввиду потенциального риска развития онкологических заболеваний молочных желез, матки, предстательной железы.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

3. Как известно гиперсекреция СТГ нередко сопровождается *гиперкальциурией и режее гиперкальциемией* ввиду нарушения обмена витамина Д. В случае сохранения повышенного содержания кальция в крови и/или моче при достижении ремиссии акромегалии необходимо исключить наличие первичного гиперпаратиреоза и МЭН-1 синдрома.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций В)

4. Пациентам также показано проведение рентгеновской костной денситометрии с целью *исключения остеопороза*. При его подтверждении и отсутствии положительной динамики на фоне коррекции гипогонадизма или ликвидации гиперпаратиреоза - назначение дополнительной антирезорбтивной терапии.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций С)

5. Как правило, успешное лечение акромегалии приводит к уменьшению объема мягких тканей верхних дыхательных путей и положительной динамике (или исчезновению) *синдрома ночного апноэ*. Однако иногда сохраняется этот синдром и в ремиссии акромегалии, но выраженность его, как правило, уменьшается. В связи с этим пациентам показано повторное обследование (ночная полисомнография) и при подтверждении диагноза – назначение или продолжение СРАР-терапии. Курящим пациентам рекомендовать категорический отказ от курения.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций С)

6. При сохранении *симптомов карпального канала*, показано их мониторирование. В случае прогрессирования симптомов - проведение лечебных мероприятий.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций С)

7. Всем пациентам с акромегалией настоятельно рекомендуется проведение активной терапии всех факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет. Целевыми уровнями АД являются показатели менее 130/80 мм рт. ст., гликированного гемоглобина – менее 6,5%.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)

8. С целью возможной профилактики развития рака кишечника, всем пациентам рекомендовано проведение колоноскопии при постановке диагноза акромегалии. При выявлении кишечных полипов – удаление их. Повторные колоноскопические исследования показаны пациентам, у которых были выявлены рак или полипы при первичном исследовании, а также при сохранении активности заболевания.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)

9. У всех пациентов, получающих терапию длительно действующими аналогами соматостатина, необходим контроль гликемии. При возникновении нарушений углеводного обмена (нарушение гликемии натошак, НТГ, сахарный диабет) – при возможности уменьшение дозы препарата и/или назначение корректной сахароснижающей терапии.

(уровень доказательности 2-3, класс рекомендаций С)

Частота проведения рекомендуемых исследований представлена в таблице 1:

Таблица 1. **Контроль системных осложнений акромегалии** (Melmed, et al. Pituitary, 2012).

Метод диагностики	Частота	Класс рекомендаций
Измерение АД	Регулярно	A
ЭХО КГ и ЭКГ	Ежегодно	B
Шкала ночного апноэ (Epworth scale)	Ежегодно	A
УЗДГ периферических артерий и вен	Ежегодно, особенно при гигантизме	C
Показатели метаболизма глюкозы	Глюкоза натощак – каждые 6 мес.; HbA1c – каждые 3-6 мес. при диабете	C
Общ. тестостерон, ГСПГ, пролактин (М)	Ежегодно	A
ЛГ, ФСГ, 17β-эстрадиол и пролактин (Ж)	Ежегодно (или при планировании беременности)	A
Опросник качества жизни АсгоQoL	Ежегодно	B
DEXA	Каждые 2 года при остеопорозе	C
Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника	Каждые 2–3 года при риске остеопороза	C
Колоноскопия	Каждые 10 лет (чаще: при постоянно повышенном ИФР-1, неблагоприятном семейном анамнезе)	A

Факторы персистенции активности акромегалии:

- Молодой возраст
- Высокая степень экспрессии Ki-67, p53, PTTG
- Редко-гранулированная, гиперинтенсивная на T2 взв. изображениях аденома
- Очень большая аденома с высокой ростовой активностью
- Отсутствие лучевой терапии в анамнезе, особенно на терапии пегвисомантом
- Субоптимальный ответ на терапию аналогами соматостатина
- Высокие уровни СТГ/ИРФ-1 в течение длительного времени
- Сохранение большого объема опухоли после нейрохирургического вмешательства

7. Акромегалия и беременность.

Факт беременности у женщины с акромегалией ставит перед акушером и эндокринологом несколько проблем:

1. Влияние беременности на активность заболевания.
2. Какой вид лечения акромегалии можно применить во время беременности.
3. Исход для плода.

Влияние беременности на активность заболевания.

1. Процессы физиологической секреции СТГ изменяются в течение нормальной беременности. Во время первого триместра преобладает гипофизарная секреция гормона роста, тогда как для последующих триместров характерно преобладание в циркулирующей крови плацентарного гормона роста (уровень доказательности 2). Повышение уровня плацентарного гормона роста является причиной соответствующего повышения уровня ИРФ-1, что характерно для нормальной беременности (уровень доказательности 2). Таким образом, подъем уровня ИРФ-1 в сыворотке крови во время беременности не зависит от функционального состояния гипофиза.

2. У беременных женщин, больных акромегалией, гиперсекреция СТГ аденомой гипофиза остается автономной. Уровни гормона роста сохраняются повышенными и значимо не меняются в течение всей беременности (уровень доказательности 3). Уровни ИРФ-1 также сохраняются повышенными в течение всей беременности при акромегалии (уровень доказательности 3). Поскольку, как было сказано выше, уровни ИРФ-1 повышаются во время беременности и в норме, этот показатель не используется для мониторинга активности акромегалии во время беременности (класс рекомендаций В). Обычно уровни ИРФ-1 не возрастают более чем на 25-50% от исходных показателей (уровень доказательности 3).

Показатель ИРФ-1 не используется для мониторинга активности акромегалии во время беременности (класс рекомендаций В).

3. У большинства женщин, больных акромегалией, нарастание клинических симптомов за время беременности не происходит. Так в одном из исследований, клиническое ухудшение наступило только у 4 из 24 беременных (17%). Возможное объяснение данному феномену заключается в относительном снижении секреции ИРФ-1 ввиду антагонистического эффекта эстрогенов по отношению к СТГ (уровень доказательности 3). Это может приводить к развитию относительной СТГ-резистентности. Все же гестационный сахарный диабет и гестационная артериальная гипертензия чаще встречаются у беременных с акромегалией, чем в норме. В частности, по данным французской исследовательской группы из 59 беременных, больных акромегалией, у 7% развился сахарный диабет и в 14% случаев – артериальная гипертензия, что чаще, чем в общей французской популяции (уровень доказательности 3). Данные осложнения корректируются по тем же правилам, что и у беременных без акромегалии (класс рекомендаций С).

4. Наличие экспрессии эстрогеновых рецепторов в СТГ-продуцирующих аденомах гипофиза, особенно выраженной в смешанных (СТГ/ПРЛ) аденомах, является причиной беспокойства врачей по поводу возможного роста опухоли гипофиза во время беременности (уровень доказательности 1). У большинства пациенток объем аденомы за период беременности не увеличивается. Так в исследовании Сагон Р. с соавторами было показано, что из 27 наблюдаемых ими женщин только у трех произошло увеличение размеров аденомы гипофиза, установленное по данным МРТ головного мозга, проведенного через 6 месяцев после родов. Исходно это были пациентки с макроаденомами. Причем одной из женщин требовалось хирургическое лечение ввиду зрительных нарушений уже на сроке 3 месяца беременности. При этом у остальных 23

человек (85%) отрицательной динамики размеров опухоли гипофиза выявлено не было (уровень доказательности 3).

Поскольку риск увеличения размеров аденомы во время беременности все же существует, особенно у женщин с макроаденомами, мониторинг состояния полей зрения должен проводиться на протяжении всей беременности с интервалами в 3 месяца (уровень доказательности 3, класс рекомендаций C).

Мониторинг состояния полей зрения должен проводиться на протяжении всей беременности с интервалами в 3 месяца (класс рекомендаций C)

5. Ведение беременных женщин с акромегалией зависит от таких параметров как: степень гормональной активности аденомы гипофиза, ее размеры, наличие масс-эффектов. В связи с этим непосредственно перед наступлением беременности оптимальным является исследование уровней СТГ, ИРФ-1, проведение МРТ головного мозга, области гипофиза. В случае выявления микроаденомы желательно отменить медикаментозную терапию при наступлении беременности, так как ее факт является малым риском как для развития мальформаций плода, так и для роста аденомы.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C).

При наличии макроаденомы без масс-эффектов медикаментозная терапия может быть отменена при установлении факта зачатия. Показан периодический контроль полей зрения ввиду сохранения определенной доли риска увеличения размеров аденомы.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C).

***МРТ головного мозга нужно проводить только в случае появления или дальнейшей отрицательной динамики состояния полей зрения. МРТ проводится без контрастного усиления
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)***

К сожалению, у части женщин с акромегалией во время беременности развиваются осложнения, требующие применения оперативного, либо медикаментозного лечения данного заболевания.

Какой вид лечения акромегалии можно применить во время беременности.

Хирургическое лечение.

Имеются лишь единичные сообщения о хирургических вмешательствах по поводу опухолей гипофиза во время беременности и их безопасности для матери и плода. В одной серии работ не обнаружено увеличения частоты спонтанных аборт и смертности плода, при этом в исследовании Maguag D.M. с соавторами было выявлено практически 4-х кратное увеличение частоты преждевременных родов в случае аденомэктомии во время беременности (уровень доказательности 3).

Хирургическое лечение показано, если во время беременности происходит увеличение размеров аденомы гипофиза, осложняющееся развитием хиазмального синдрома

(уровень доказательности I, класс рекомендаций A).

Перед операцией показано проведение МРТ (без контрастного усиления).

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A).

Медикаментозная терапия.

1. При усугублении симптомов акромегалии возможно возобновление медикаментозной терапии с целью улучшения самочувствия, но не попытки нормализации уровня ИРФ-1, который, как было указано выше, не используется для мониторинга активности акромегалии во время беременности.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

2. Как показал ряд исследований, терапия бромкриптином может быть полезной для контроля над симптомами и осложнениями акромегалии во время беременности без развития неонатальных осложнений.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

Практически отсутствуют данные о применении каберголина во время беременности.

3. Препараты аналогов соматостатина способны проникать через плаценту и попадать в систему кровообращения плода (уровень доказательности 3). Кроме того, подкожные инъекции октреотида могут вызывать снижение маточного кровотока. Имеются литературные данные о применении октреотида во время беременности. Большинство беременностей закончились неудачно (уровень доказательности 3). Представлено нескольких случаев, когда женщины получали терапию длительно действующими аналогами соматостатина. Все новорожденные отставали от своего гестационного возраста (уровень доказательности 3).

В настоящее время рекомендуется прекращение терапии длительно действующими аналогами соматостатина за 2-3 месяца до планируемой беременности.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций D).

4. Имеется лишь несколько сообщений о применении пегвисоманта во время беременности при акромегалии: 1 случай – терапия пегвисомантом в виде монотерапии с отменой в 1-ом триместре; 1 случай - монотерапия пегвисомантом в течение всей беременности с положительным исходом: пациентка хорошо переносила препарат, беременность протекала без осложнений, ребенок родился здоровым, с нормальными параметрами веса и роста; 1 случай - комбинированная терапия пегвисомантом 40 мг х2 раза в неделю и сандостатином ЛАР 30 мг 1 раз в 3 недели после нерадикальной аденомэктомии в течение всей беременности с положительным исходом. Ввиду отсутствия достаточных сведений о безопасности применения пегвисоманта во время беременности в настоящее время отсутствуют соответствующие рекомендации.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций D)

Наличие акромегалии в большинстве случаев не влияет отрицательно на новорожденного. Отсутствуют значительные риски развития пороков плода (уровень доказательности 3).

8. Алгоритм лечения акромегалии.

Подводя итог анализу эффективности различных методов лечения акромегалии, лечебный алгоритм данного заболевания можно представить следующим образом.

В случае выявления у больного микро- либо эндоселлярной макроаденомы гипофиза, имеющей высокий шанс ее радикального удаления, рекомендовано первичное хирургическое вмешательство (трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия) при

отсутствии противопоказаний для его выполнения со стороны сердечно-сосудистой, легочной системы и др.

Показанием (абсолютным) для первичного хирургического вмешательства также является наличие у больного хиазмального синдрома, т.е. признаков компрессии зрительных нервов, что имеет место при выраженном супраселлярном росте аденомы как мера, направленная на сохранение зрения без гарантии радикального удаления аденомы.

В случае проведения операции лицам молодого возраста с исходными высокими уровнями СТГ и ИРФ-1, рекомендован послеоперационный иммуногистохимический анализ удаленной аденомы с целью исследования степени экспрессии маркеров опухолевой прогрессии, в частности, Ki-67 для определения риска рецидива заболевания и необходимости дополнительной терапии.

В случае выявления макроаденомы гипофиза с тем или иным видом экстраселлярного роста (инфра- и особенно выраженным латероселлярным распространением) без угрозы потери зрения, когда шансы радикального удаления опухоли малы, возможно назначение первичной медикаментозной терапии длительно действующими аналогами соматостатина, сроки терапии которой определить чувствительностью (по степени снижения уровней СТГ и ИРФ-1) и переносимостью. При недостаточной чувствительности – добавить к терапии агонисты дофамина. Первичная медикаментозная терапия данными препаратами также показана в случае наличия у больного абсолютных, либо относительных противопоказаний к операции (серьезных изменений со стороны сердечно-сосудистой, легочной системы, некомпенсированного сахарного диабета и др.).

При сохранении активности заболевания после проведения нейрохирургического вмешательства также показано назначение терапии длительно действующими аналогами соматостатина на длительный срок с/без комбинации с агонистами дофамина.

Как следует из полученных в работе данных, всем больным, получающим терапию длительно действующими аналогами соматостатина необходим контроль состояния желчных протоков и желчного пузыря.

Лучевая терапия может рассматриваться как дополнительный метод лечения после неудачного нейрохирургического вмешательства (иногда повторного), недостаточной чувствительности к терапии аналогами соматостатина и высоком показателе индекса пролиферации Ki-67.



Рис. 6 Алгоритм лечения акромегалии

На основе:

1) Материалов Консенсусной группы по акромегалии:

«Руководство по лечению акромегалии: обновление» – 2009 г.

«Критерии для лечения» – 2010 г.

«Диагностика и лечение осложнений» – 2012 г.

2) Медицинского руководства для клинической практике по диагностике и лечению акромегалии Американской ассоциации клинических эндокринологов – 2011 г.

3) Систематических обзоров, мета-анализов и оригинальных статей.

Список литературы:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. **Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения.** Пособие для врачей. М.; 2012.
2. Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А./**Российский консенсус по диагностике, лечению и мониторингу акромегалии (проект).** // Проблемы эндокринологии. - 2007 - т. 53. - №4. - С 37-42.
3. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; **Acromegaly Consensus**

Group. **Guidelines for acromegaly management: an update.** J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1509-17. doi: 10.1210/jc.2008-2421.

4. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. **A consensus on criteria for cure of acromegaly.** J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jul;95(7):3141-8. doi: 10.1210/jc.2009-2670.
5. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. **A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications.** Pituitary. 2012 Aug 18. [Epub ahead of print]
6. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; AACE Acromegaly Task Force. **American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly-2011 update: executive summary.** Endocr Pract. 2011 Jul-Aug;17(4):636-46.
7. Ronchi CL, Boschetti M, Degli Uberti EC, Mariotti S, Grottoli S, Loli P, Lombardi G, Tamburrano G, Arvigo M, Angeletti G, Boscani PF, Beck-Peccoz P, Arosio M; Italian Multicenter Autogel Study Group in Acromegaly. **Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study.** Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Oct;67(4):512-9.
8. **Le Corvoisier P, Hittinger L, Chanson P, Montagne O, Macquin-Mavier I, Maison P. Cardiac effects of growth hormone treatment in chronic heart failure: A meta-analysis.** J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):180-5.
9. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. **A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly.** J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jul;90(7):4405-10.
10. Caron P, Bevan J, Clermont A, Maisonneuve P. **Early and sustained tumour volume reduction and GH/IGF1 control in patients with GH-secreting pituitary macroadenoma primarily treated with lanreotide Autogel 120 mg for 48 weeks: the PRIMARYS study.** The 15th European congress of Endocrinology, 2013
11. 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(1):18-28.
12. Andries M, Glinborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. **A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly.** Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Mar;68(3):473-80.
13. Croxtall JD, Scott LJ. **Lanreotide Autogel: a review of its use in the management of acromegaly.** Drugs. 2008;68(5):711-23.

14. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Aug;93(8):2957-68. doi: 10.1210/jc.2008-0027.
15. Roelfsema E, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA. Therapeutic options in the management of acromegaly: focus on lanreotide Autogel. Biologics. 2008 Sep;2(3):463-79.
16. 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 Sep;65(3):320-6.
17. Schopohl J, Strasburger CJ, Caird D, Badenhop K, Beuschlein F, Droste M, Plöckinger U, Petersenn S; German Lanreotide Study Group. Efficacy and acceptability of lanreotide Autogel® 120 mg at different dose intervals in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011 Mar;119(3):156-62.
18. Bevan JS, Newell-Price J, Wass JA, Atkin SL, Bouloux PM, Chapman J, Davis JR, Howlett TA, Randeva HS, Stewart PM, Viswanath A. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Mar;68(3):343-9.
19. Caron P, Cogne M, Raingeard I, Bex-Bachellerie V, Kuhn JM. Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel treatment in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Feb;64(2):209-14.
20. Gutt B., Bidlingmaier M., Kretschmar K., et al. 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):139-44.
21. Florio T., Thellung S., Corsaro A., et al. Characterization of the intracellular mechanisms mediating somatostatin and lanreotide inhibition of DNA synthesis and growth hormone release from dispersed human GH-secreting pituitary adenoma cells in vitro. Clin Endocrinol (Oxf) 2003. 59:115-28.
22. Wasko R, Jankowska A, Kotwicka M, Liebert W, Sowinski J, Warchol JB. Effects of treatment with somatostatin analogues on the occurrence of apoptosis in somatotropinomas. Neuro Endocrinol Lett. 2003 Oct;24(5):334-8.
23. Alexopoulou O., Abrams P., Verhelst J., et al. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. Eur J Endocrinol 2004; 151:317-24.
24. Attanasio R., Lanzi R., Losa M., et al. Effects of lanreotide Autogel on growth hormone, insulinlike growth factor 1, and tumor size in acromegaly: a 1-year prospective multicenter study. Endocr Pract 2008; 14(7):846-55.

25. Baldelli R., Ferretti E., Jaffrain-Rea M., et al. **Cardiac effects of slow-release lanreotide, a slow-release somatostatin analog, in acromegalic patients.** J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:527–32.
26. Hradec J., Krai J., Janota T., et al. **Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide (a slow-release somatostatin analog).** Am J Cardiol 1999; 83:1506-9.
27. Lombardi G., Colao A., Marzullo P., et al. Multicenter Italian Study Group on Lanreotide. **Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study.** J Endocrinol Invest 2002; 25(11):971-6.
28. Magyar D.M., Marshall J.R. **Pituitary tumors and pregnancy.** Am J Obstet Gynecol 1978; 132:739-751.