

Н.Н. Молитвослова¹,
И.А. Иловайская¹,
В.С. Пронин²

¹ГУ Эндокринологический
научный центр, Москва;
²ММА им. И.М. Сеченова, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩЕГО АНАЛОГА СОМАТОСТАТИНА – ЛАНРЕОТИДА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ АКРОМЕГАЛИИ

Контакты: Наталья Николаевна Молитвослова molivoslovova@mail.ru

В работе представлены результаты медикаментозного лечения 26 больных акромегалией в активной стадии заболевания ланреотидом (соматулином), являющимся длительно действующим аналогом природного соматостатина. Препарат применялся в качестве дополнительной (после хирургического и/или лучевого лечения), а также в качестве первичной терапии в режиме 30 мг в/м 1 раз в 7–14 дней. Показано, что уже 3 мес терапии приводят к значительному регрессу клинических симптомов заболевания, а также положительной динамике гормональных показателей – уровней соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Продолжение лечения усиливает эффективность соматулина, что проявляется в увеличении количества пациентов, достигших «безопасного» уровня СТГ и нормального уровня ИФР-1, являющихся маркерами ремиссии заболевания. Более того, показано, что препарат способен вызывать уменьшение размера опухоли гипофиза, что является показанием к использованию соматулина в качестве средства предоперационной подготовки с целью оптимизации исхода нейрохирургического вмешательства.

Ключевые слова: акромегалия, соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста-1, ланреотид.

EFFICACY OF THE LONG-ACTING SOMATOSTATIN ANALOGUE LANREOTIDE IN LONG-TERM THERAPY FOR ACROMEGALY

N.N. Molitvoslovova¹, I.A. Ilovaiskaya¹, V.S. Pronin²

¹Endocrinology Research Center, Moscow; ²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

The paper presents the results of drug treatment in 26 patients with acromegaly at its active stage, by using lanreotide (somatulin) that is a long-acting analogue of natural somatostatin. The drug has been used as supplementary (after surgical and/or radiation therapy) or primary therapy in an intramuscular dose of 30 mg once every 7-14 days. Three-month therapy has been shown to induce a significant regression of clinical symptoms of the disease and positive changes in hormonal parameters – the levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (ILGF-1). Continued treatment enhances the efficacy of somatulin, which is exhibited by the greater number of patients achieving the safe level of GH and the normal level of ILGF-1, which are the markers of remission. Moreover, the drug is demonstrated to be able to cause a reduction in the size of a pituitary tumor, which is an indication for the use of somatulin as an agent of preoperative preparation for the optimization of the outcome of a neurosurgical intervention.

Key words: acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor-1, lanreotide.

Введение

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, обусловленным хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с завершенным физиологическим ростом, и проявляется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костно-суставного аппарата, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, различных видов метаболизма, периферических эндокринных желез. Причиной заболевания в подавляющем большинстве случаев является гормоно-активная опухоль гипофиза (соматотро-

пинома). При отсутствии своевременного и адекватного лечения прогрессирование заболевания приводит к стойкой инвалидизации и значительному сокращению продолжительности жизни. Смертность среди больных с акромегалией в 10 раз выше, чем в общей популяции, и около половины пациентов, которым не оказана своевременная медицинская помощь, умирают, не дожив до 50 лет. Основными причинами, приводящими к такому исходу, являются поражения сердечно-сосудистой системы и различных видов метаболизма [1, 2]. В связи с этим всем пациентам с верифицированным диагнозом, даже в случаях мягкого проявления данного заболевания, необходимо назна-

чение максимально раннего и активного (по международной терминологии – «агрессивного») лечения. Это предполагает устранение клинических симптомов заболевания, нормализацию секреции СТГ и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), ликвидацию источника избыточной продукции СТГ. Главные цели лечения – достижение полной и стойкой ремиссии заболевания и контроль над размерами опухоли гипофиза. Важными условиями адекватного лечения являются максимальная безопасность и комфортность для пациента. Конечным итогом проводимого лечения становится оптимизация качества жизни больного.

Введение в 2000 г. в практику строгих международных критериев ремиссии заболевания показало, что задача радикального лечения акромегалии до сих пор полностью не решена [3, 4]. Несмотря на постоянное совершенствование нейрохирургической техники и квалификации специалистов, оперативное вмешательство (трансфеноидальная аденомэктомия) позволяет достичь полной ремиссии заболевания лишь в случае удаления эндоселлярных микро- и макроаденом. В случаях же экстраселлярного распространения опухоли, частота которого достигает 70%, вероятность полной ремиссии уменьшается с 50 до 0% [5]. К сожалению, лучевые методы лечения также не в состоянии обеспечить пациентам адекватный гормональный контроль. Даже такой современный вид лучевой терапии, как стереотактическая радиохирургия (техника линейного ускорения и гамма-нож), способен вызывать нормализацию уровня ИФР-1 – главного маркера активности заболевания, лишь у 37% больных, причем данный результат достигается не ранее чем через 7–10 лет от момента проведения облучения [6]. Агонисты дофамина, как показал 32-летний опыт их применения, обеспечивают полную ремиссию заболевания не более чем у 20% пациентов.

Открытие в 1972 г. гипоталамического тетрадекапептида, способного подавлять секрецию СТГ и названного соматостатином, явилось поистине революционным и стало началом новой эры в медикаментозном лечении акромегалии. Практическое использование природного соматостатина невозможно ввиду его весьма короткого периода полужизни (менее 3 мин), а также возникновения постинфузи-

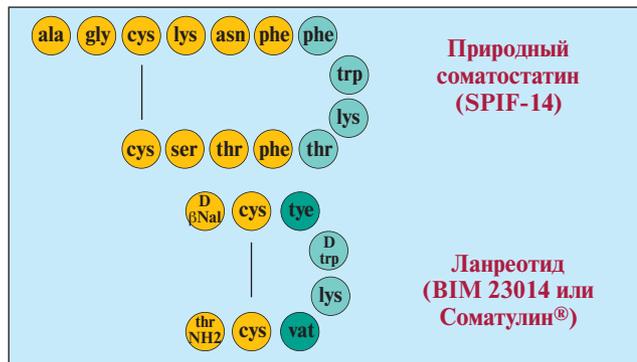


Рис. 1. Химическое строение натурального соматостатина и его аналога ланреотида

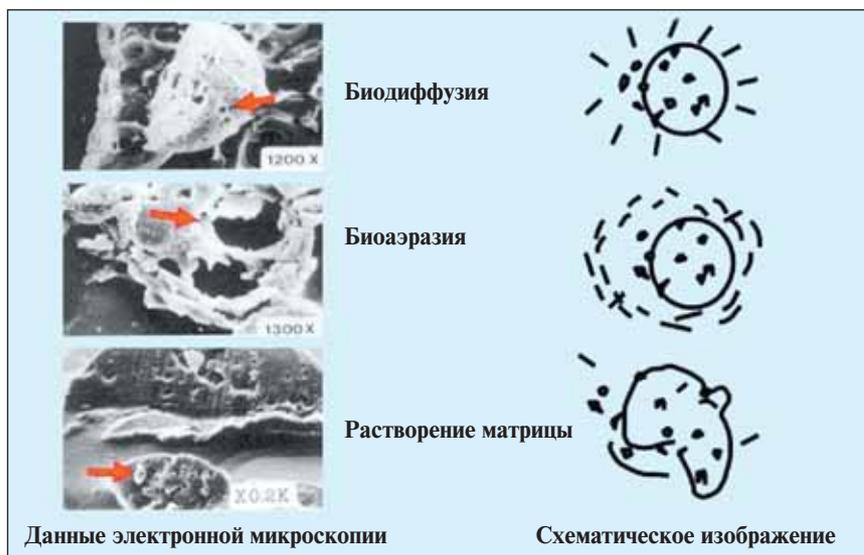


Рис. 2. Биодegradация микросфер, содержащих соматулин

онной гиперсекреции гормонов (эффекта рикошета). Благодаря успехам фармакологии были созданы пролонгированные аналоги соматостатина, первым из которых был октреотид (SMS – 201995), произведенный в 1984 г. Препарат обладает высокой связывающей способностью с соматостатиновыми рецепторами подтипа 2, превышает эффективность природного соматостатина в 45 раз. В суточной дозе 100–500 мкг 3 раза подкожно вызывает выраженный клинический эффект (значительное снижение, вплоть до полного исчезновения, головной боли, потливости, отечности мягких тканей), нормализацию уровня СТГ и ИФР-1 у 40–50% больных [2, 7, 8].

Неудобство частых инъекций препарата, а также результаты длительных инфузий октреотида послужили толчком к созданию препарата с более длительным периодом действия. В 1993 г. был создан качественно новый препарат под лабораторным кодом BIM 23014, Somatulin P.R. (соматулин, Ipsen Biotech), получивший международное некоммерческое название Lanreotide SR (ланреотид). В отличие от природного соматостатина пре-

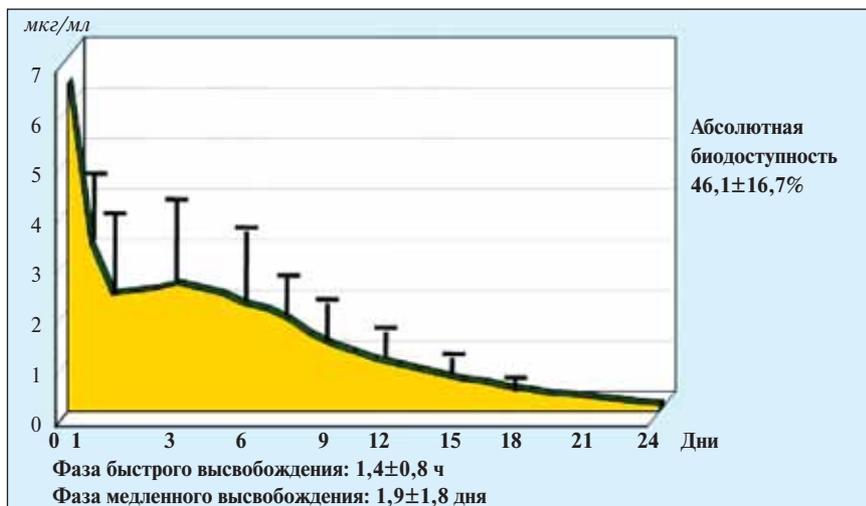


Рис. 3. Динамика средней концентрации ланреотида в плазме после однократного введения

парат обладает значительной степенью резистентности к ферментативному расщеплению. Ланреотид представляет собой циклический октапептид, характеризующийся присутствием внутри кольца D-триптофана, аминокислоты, способствующей стабилизации молекулы, а также N-терминального D-аланина, аминокислоты, повышающей избирательность действия препарата (рис. 1). Активное вещество (ланреотида ацетат) заключено в специальные биополимерные микросферы из кополимера полилактид-гликолида методом микрокапсулирования, что определяет особенности фармакокинетики препарата. Так, при внутримышечном введении в первую фазу длительностью $1,4 \pm 0,8$ ч отмечается быстрое высвобождение препарата с поверхности микросфер. Затем следует вторая, более медленная фаза длительностью $1,9 \pm 1,8$ дня, обусловленная высвобождением ланреотида из глубины микросфер со вторым пиком секреции (рис. 2, 3). В последующем происходит постепенное, очень медленное снижение концентрации препарата со стабилизацией уровня в течение $8,0 \pm 1,0$ дней с периодом полувыведения $5,2 \pm 2,5$ дня (рис. 4). Благодаря особенностям фармакокинетики кратность инъекций препарата составляет всего 2–3 в месяц (разовая доза 30 мг в/м). Препарат активнее нативного соматостатина в 85 раз. Начиная с 1993 г. были проведены клинические испытания препарата, доказавшие его способность давать выраженный клинический эффект в среднем у 80% больных и обеспечивать стабильный гормональный контроль — «безопасный» уровень СТГ и нормальный уровень ИФР-1 соответственно в 50 и 60% случаев при использовании его в качестве как первичной, так и дополнительной терапии. Более того, была продемонстрирована способность препарата вызывать уменьшение размера аденомы гипофиза от 10 до 50% от исходного объема у 40% пациентов.

В России впервые препарат был исследован в 2002 г. на базе отделения нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН на когорте из 8 больных в качестве средства предоперационной подготовки (2 мес терапии) [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости препарата при длительном его использовании (до 12 мес) в качестве как первичной, так и дополнительной терапии у пациентов в активной стадии акромегалии.

Материалы и методы

В исследование были включены 26 больных акромегалией: 15 человек с впервые выявленным заболеванием (1-я группа) и 11 человек, которым ранее была проведена транссфеноидальная аденомэктомия и/или лучевая терапия (2-я группа). В 1-ю группу вошли 13 женщин и 2 мужчин в возрасте от 44 до 78 лет, у 12 больных по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга была диагностирована макроаденома гипофиза и у 3 — микроаденома; во 2-ю — 7 женщин и 4 мужчин в возрасте 22–57 лет, по данным МРТ у 9 больных была выявлена макроаденома и у 2 — микроаденома. Все пациенты к моменту исследования находились в активной стадии заболевания, доказанной наличием характерных клинических симптомов, повышенного уровня ИФР-1 по отношению к данной возрастной норме, отсутствием снижения СТГ до уровня менее 1 нг/мл в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ).

Всем пациентам была назначена терапия соматулином в дозе 30 мг в/м 1 раз в 14 дней сроком до 12 мес. Если при контрольном обследовании (через 3 мес от начала терапии) не отмечалось снижения уровня СТГ и ИФР-1, препарат назначался в режиме 30 мг в/м 1 раз в 7–10 дней. Клинико-гормональные показатели контролировали через 3, 6 и 12 мес, повторную МРТ головного мозга выполняли через 12 мес.

Исследование содержания уровня СТГ в сыворотке крови проводили в лаборатории гормонального анализа ГУ ЭНЦ РАМН (рук. — проф. Н.П. Гончаров) радиоиммунным методом с ^{125}I при помощи системы «Immunometrix», уровня ИФР-1 — иммуноферментным методом с помощью диагностикумов фирмы DSL Incorporation (США). Эффективным считали снижение на фоне лечения концентрации СТГ и/или ИФР-1 не менее чем на 30% от исходного уровня.

Соматулин®

ланреотид

Первый аналог соматостатина пролонгированного действия

ДОКАЗАННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

АКРОМЕГАЛИЯ

Быстрое уменьшение клинических проявлений заболевания¹

Немедленный контроль над уровнем ГР и ИФР-1¹

КАРЦИНОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Быстрое и эффективное облегчение приливов и диарей²

Стабилизация роста опухоли²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

НАЗВАНИЕ

Соматулин® 30 мг - лиофилизат для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения.

СОСТАВ

В одном флаконе содержится: активное вещество: ланреотида ацетата в перерасчете на ланреотид - 0,03 г.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Акромегалия
Карциноидные опухоли (симптоматическая терапия)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность
Период грудного вскармливания
Повышенная чувствительность к компонентам препарата

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводится только внутримышечно. Инъекция Соматулина должна проводиться только в специализированных учреждениях.

Режим дозирования устанавливают индивидуально для каждого пациента. Назначают 30 мг препарата в/м 1 раз в 14 дней. При недостаточной эффективности можно увеличить частоту введения препарата до 1 инъекции каждые 10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Умеренная боль в месте инъекции, иногда сопровождающаяся гиперемией, диарея или мягкий стул, стеаторея, абдоминальная боль, метеоризм, тошнота, рвота, бессимптомный холелитиаз, изменение метаболизма глюкозы.

ФОРМА ВЫПУСКА

В упаковке содержится:
1 стеклянный флакон, содержащий лиофилизат для приготовления суспензии пролонгированного действия;
1 стеклянная ампула, содержащая 2 мл растворителя;
одноразовый шприц и две иглы для в/м введения.



IPSEN
Innovation for patient care

БОФУР ИПСЕН ИНТЕРНАСЬОНАЛЬ
РОССИЯ - 109147 МОСКВА - УЛ. ТАГАНСКАЯ, 19
ТЕЛ.: (495) 258 54 00 - ФАКС: (495) 258 54 01

1. P. Caron, I. Mirange-Ramos, M. Conge, P. Jaquet. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. *J. Clin. Endo. & Metab.* 1997; 82, 18-22.
2. Wynenga ANM, et al. Efficacy and safety prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone related symptoms. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1111-1117.

Уровни СТГ и ИФР-1 в зависимости от длительности терапии соматулином (медиана; квартили)

Показатель	Группа	Исходный уровень	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
СТГ, нг/мл	1-я	27,6; 13,3 и 56,0	4,7; 3,5 и 27,5	3,5; 2,0 и 9,7	5,6; 1,8 и 17,7
	2-я	23,0; 10,2 и 41,2	5,6; 3,1 и 8,8	5,2; 2,5 и 7,1	3,5; 2,3 и 5,0
ИФР-1, нг/мл	1-я	677; 520 и 1023	494; 340 и 559	321; 280 и 520	270; 255 и 280
	2-я	636; 493 и 711	423; 237 и 535	333; 148 и 543	288; 176 и 410

МРТ проводили в отделении лучевой диагностики и МРТ ГУ ЭНЦ РАМН (рук. – докт. мед. наук А.В. Воронцов) на томографе фирмы Siemens (Erlangen, Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тл. Для получения сагиттальных, фронтальных и аксиальных изображений применялись параметры TR/TE/FA = 330/12/70 (импульсные последовательности «турбоспин-эхо», взвешенные по T1) и 5000.119.186 (импульсные последовательности «турбоспин-эхо», взвешенные по T2). Толщина среза составляла 3 мм для сагиттальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных изображений. Исследование осуществлялось без предварительной подготовки в положении лежа на спине. Проводился подсчет объема гипофиза по формуле эллипса: [переднезадний размер (мм) × ширина (мм) × высота(мм)] × 0,479.

Обработку полученных данных проводили при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0. Ввиду значительного разброса гормональных показателей результаты содержания СТГ и ИФР-1 представлены в виде медиан и квартилей. Достоверность различий между группами оценивали при помощи критерия Манна – Уитни.

Результаты

К моменту начала исследования практически у всех пациентов имелись характерные симптомы активной стадии заболевания: профузная потливость, выраженная общая слабость, отеки, артралгии – в 100% случаев, головная боль, часто изнуряющая – 92%. Базальные уровни СТГ в 1-й группе составляли от 4,9 до 68 нг/мл, медиана 27,6 (13,3 и 56); во 2-й группе – от 3 до 200 нг/мл, медиана 23 (10,2 и 41,2 нг/мл). Ни у одного пациента не отмечалось снижения концентрации СТГ < 1 нг/мл в ходе ОГТТ. Уровни ИФР-1 колебались в 1-й группе в пределах от 235 до 1752 нг/мл, медиана 677 (520 и 1023); во 2-й группе – от 281 до 1124 нг/мл, медиана 636 (493 и 711).

Через 3 мес лечения у 23 (89%) больных был отмечен значительный регресс клинических симптомов заболевания, что сопровождалось снижением уровня СТГ и ИФР-1 более чем на 30% от исходного. При этом медиана уровня СТГ составила 5,6 нг/мл (3,15 и 10,9 нг/мл), уровня ИФР-1 – 423 нг/мл (240 и 559 нг/мл). Уже на данном этапе лечения из 89% больных, ответивших на терапию соматулином, у 21% был достигнут «безопасный»

уровень СТГ (<2,5 нг/мл) и у 35% больных – нормальный уровень ИРФ-1. У 3 (12%) пациентов явный клинический эффект не наблюдался, что сочеталось с отсутствием положительной динамики показателей СТГ и ИФР-1, и резистентность к препарату сохранялась даже при дальнейшем увеличении дозы.

Увеличение длительности терапии сопровождалось дальнейшим усилением супрессивного эффекта соматулина в отношении секреции СТГ и ИФР-1. В частности, через 6 и 12 мес применения препарата количество больных с «безопас-

Фармакотерапия

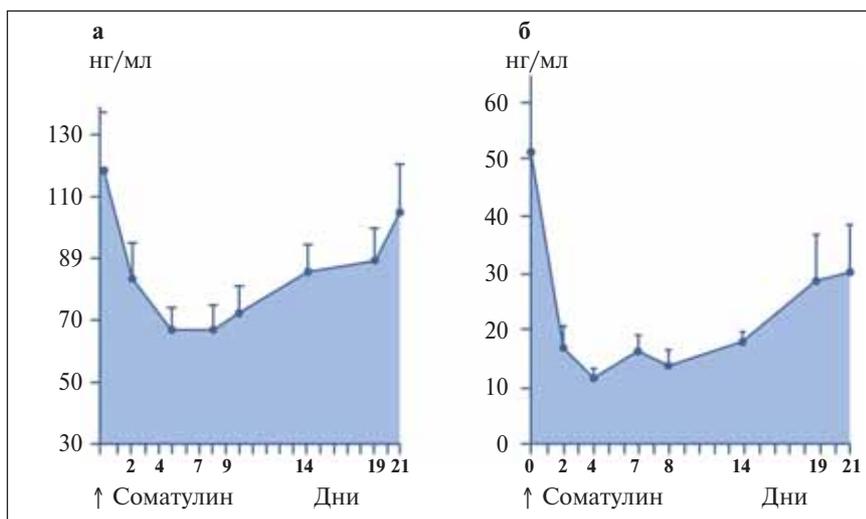


Рис. 4. Влияние однократной инъекции соматулина в дозе 30 мг на концентрацию ИФР-1 (а; норма – 13,64 нг/мл) и СТГ (б) у больного акромегалией

ным» уровнем СТГ возросло до 35 и 40%, а с нормальным уровнем ИФР-1 – до 38 и 63% соответственно. В таблице представлена динамика показателей уровней СТГ и ИФР-1 в двух исследуемых группах больных. Достоверных различий гормональных показателей через 3, 6 и 12 мес лечения выявлено не было. Доля больных, у которых достигнуты «целевые» значения уровня СТГ и ИФР-1, увеличивалась при продолжении лечения (рис. 5, 6). Через 3 мес лечения снижение уровня СТГ < 2,5 нг/мл и нормализация уровня ИФР-1 достигнуты у несколько большего числа больных 2-й группы (см. рис. 6), однако в дальнейшем через 6 и 12 мес лечения ремиссия заболевания наблюдалась примерно в равном проценте случаев. Усиление эффективности терапии в зависимости от увеличения длительности заболевания было более значимым в 1-й группе пациентов.

Через 12 мес лечения уменьшение объема опухоли гипофиза было зафиксировано у 22% (3 из 12 оцененных) больных, степень уменьшения составила от 10 до 85%.

Обсуждение

Полученные результаты соответствуют данным зарубежных исследователей. Так, было показано, что непрерывная терапия соматулином в течение 3–12 мес приводит к исчезновению основных клинических симптомов заболевания у 40–100% пациентов, причем первые проявления клинического эффекта отмечены уже через 14 сут после первой инъекции [10–13]. Те же исследователи отметили усиление клинического эффекта к 6-му и 12-му месяцам терапии. Исследования более позднего периода (1997–2004 гг.) на когортах до 115 человек с длительностью терапии до 3 лет подтвердили выраженный клинико-гормональный эффект соматулина [14–19].

Одним из значимых эффектов аналогов соматостатина, в частности, соматулина, является антипролиферативное действие, проявляющееся в способности препарата вызывать уменьшение размеров аденомы гипофиза у 32–45% больных на 25–47%, что было показано в зарубежных иссле-

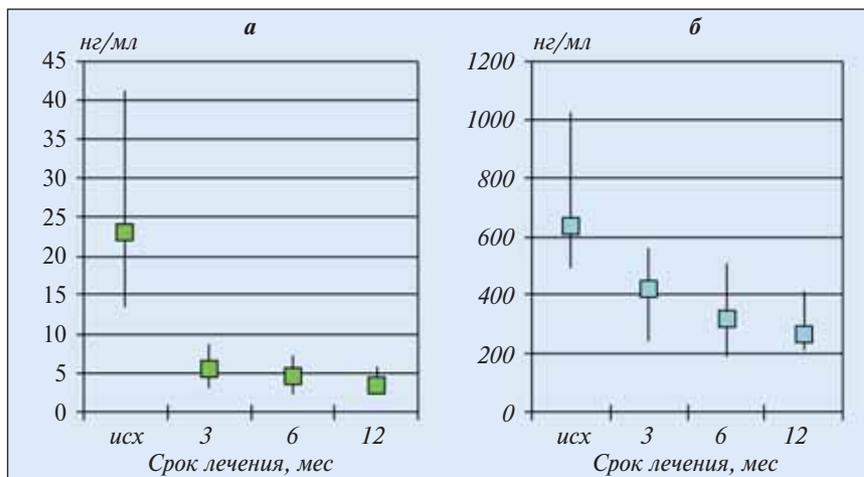


Рис. 5. Динамика концентраций СТГ (а) и ИФР-1 (б) на фоне лечения соматулином

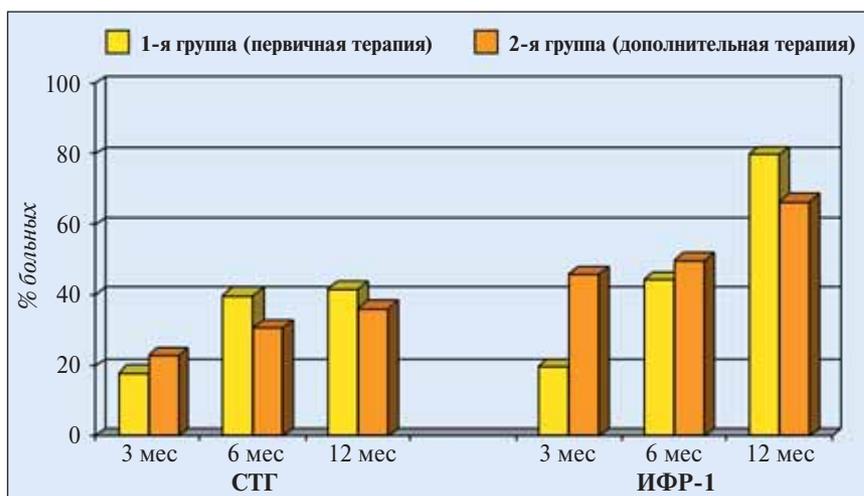


Рис. 6. «Целевые» критерии ремиссии заболевания, достигнутые в результате терапии соматулином

дованиях 1994–2005 гг. [20] и наглядно продемонстрировано в настоящем исследовании. Данный эффект связан с активацией соматостатиновых рецепторов с последующим нарушением клеточного цикла либо индукцией апоптоза. Кроме того, антипролиферативное действие соматулина может быть обусловлено его непрямыми эффектами на продукцию ростовых факторов. Наконец, не исключено ингибирующее влияние препарата на ангиогенез. Антипролиферативный эффект соматулина позволяет применять препарат в качестве средства предоперационной подготовки с целью оптимизации результатов нейрохирургического вмешательства.

Наконец, данный препарат одинаково эффективен в качестве дополнительной и первичной медикаментозной терапии, что продемонстрировано как в зарубежных исследованиях [21–24], так и в нашей работе. Именно эти результаты определили современную точку зрения, согласно

которой для пациентов с малой вероятностью ремиссии заболевания после оперативного лечения продолжительная терапия длительно действующими аналогами соматостатина (в частности, соматулином) является эффективным и безопасным методом первичной терапии. По гормональным и клиническим критериям такое лечение равноценно комбинации оперативного лечения с последующей терапией аналогами соматостатина.

Заключение

Длительно действующий аналог соматостатина — ланреотид (соматулин) является высокоэффективным средством лечения акромегалии в качестве как первичной, так и дополнительной терапии, позволяющей снизить активность заболевания с обеспечением гормонального контроля у 89% пациентов. Увеличение длительности терапии сопровождается дальнейшим усилением супрессивного эффекта соматулина в отношении секреции СТГ и ИФР-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bates A.S., Van't Hoff W., Jones J.M., Clayton R.N. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? *Metabolism* 1995;44(Suppl 1):1–5.
2. Harris A. Acromegaly and its management. Philadelphia, Lippincott Raven Publishers; 1996.
3. Giustina A., Barkan A., Casanueva F.F. et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):526–9.
4. Melmed S., Casanueva F.F., Cavagnini F. et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4054–8.
5. Fahlbusch R., Buchfelder M., Kreutzer J. et al. Surgical management of acromegaly. In: *Handbook of acromegaly*. Ed. J. Wass. Bristol, Bio scientifica; 2001. p. 39–49.
6. Barkan A.L. Radiotherapy in acromegaly: the argument against. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(2):132–5.
7. Newman C.B., Melmed S., George A. et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3034–40.
8. Bevan J.S., Atkin S.L., Atkinson A.B. et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multi-center 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):4554–63.
9. Марова Е.И., Молигвослова Н.Н., Шкарубо А.Н., Полещук К.С. Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности препарата ланреотид (30 мг) при подготовке к операции пациентов с акромегалией. *РМЖ* 2003;11(6):363–7.
10. Heron I., Thomas F., Dero M. et al. Pharmacokinetics and efficacy of a long-acting formulation of the new somatostatin analog BIM 23014 in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(3):721–7.
11. Diamanti E., Malachtari S., Thomas F., Tolis G. Efficacy of slow – release formulation of the new somatostatin analogue lanreotide in acromegaly. *The Endocrine Society, Las Vegas, 1993, Abstr 72, 68.*
12. Scriba P.C. Rapport d'Expertise, 1993.
13. Schaison G. Rapport d'Expertise, 1993.
14. 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.
15. Chanson P., Leselbaum A., Blumberg J., Schaison G. Efficacy and tolerability of the long-acting somatostatin analog lanreotide in acromegaly. A 12-month multicenter study of 58 acromegalic patients. *French Multicenter Study Group on Lanreotide in Acromegaly. Pituitary* 2000;2(4):269–76.
16. Baldelli R., Colao A., Razzore P. et al. Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow release lanreotide (30 mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4099–103.
17. Verhelst J.A., Pedroncelli A.M., Abs R. et al. Slow-release lanreotide in the treatment of acromegaly: a study in 66 patients. *Eur J Endocrinol* 2000;143(5):577–84.
18. Ayuk J., Stewart S.E., Stewart P.M., Sheppard M.C. Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs for the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4142–6.
19. Giusti M., Bocca L., Ferrari E. et al. Long-term effects of somatulin on GH and IGF-I hypersecretion in acromegaly: single-centre study. 6-th European congress of Endocrinology, Lyon, April 2003, P1059.
20. Bevan J.S. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1856–63.
21. Robbins R.J. Depot somatostatin analogs—a new first line therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):15–7.
22. Freda P.U., Wardlaw S.L. Primary medical therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3031–3.
23. Sheppard M.C. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(4):387–99.
24. AACE Acromegaly Guidelines Task Force. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract* 2004;10(3):213–25.