

10.21518/2079-701X-2017-3-75-79

И.А. ИЛОВАЙСКАЯ, к.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ

АНАЛОГАМИ СОМАТОСТАТИНА

Акромегалия является заболеванием с полиорганным поражением. Кроме того, при акромегалии часто встречаются психологические расстройства и отмечается значительное снижение качества жизни. Нейрохирургическое лечение (трансфеноидальная аденомэктомия) рекомендуется в качестве первой линии лечения у большинства пациентов с акромегалией. Согласно современным рекомендациям больным, не достигшим биохимического контроля после оперативного лечения, обязательно назначается медикаментозная терапия [1, 2, 6]. Если радикальное удаление соматотропиномы маловероятно (т.е. опухоль с распространением за пределы турецкого седла, инвазивная, размерами 20 мм и более) и нет строгих показаний для операции, многие международные эксперты в качестве первой линии лечения рекомендуют применять аналоги соматостатина, которые являются безусловными лидерами среди препаратов для терапии акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозная терапия, аналоги соматостатина, ланреотид Аутожел.

I.A. ILOVAISKAYA, PhD in Medicine

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

CURRENT VIEWS ON THE TREATMENT OF ACROMEGALY WITH SOMATOSTATIN ANALOGUES

Acromegaly is a disease with multiple organ failure. Furthermore, acromegaly is frequently accompanied by psychological disorders, with a significant decrease in the quality of life. Neurosurgical treatment (transsphenoidal adenectomy) is recommended as first-line treatment for most patients with acromegaly. According to the recent guidelines, patients after surgery who failed to achieve biochemical control should receive pharmacotherapy. [1, 2, 6] If radical removal of somatotropinoma is unlikely (for an invasive tumor that spread outside the sella, 20 mm or more in size) and there are no strict indications for surgery, many global experts recommend somatostatin analogues as the first-line treatment, which are the absolute leaders among drugs for the treatment of acromegaly.

Keywords: acromegaly, pharmacotherapy, somatostatin analogues, lanreotide Autogel.

Акромегалия является заболеванием с полиорганным поражением, которое характеризуется внешними изменениями, увеличением паренхиматозных органов, множественной коморбидностью (включая сердечно-сосудистые заболевания и нарушения углеводного обмена) и сокращением продолжительности жизни [1–3]. Кроме того, при акромегалии часто встречаются психологические расстройства, такие как перепады настроения, заниженная самооценка и сложности в отношениях с другими людьми [3], что показали исследования, проведенные с использованием и общего, и специфического для данного заболевания опросников пациентов с акромегалией [4].

Цели лечения акромегалии включают достижение биохимического контроля, регресс клинической симптоматики, контроль над объемом соматотропиномы при сохранении гипофизарных функций, лечение сопутствующих заболеваний, улучшение качества и продолжительности жизни [1, 2, 7].

Понятие «биохимический контроль» при акромегалии определяется строгими гормональными критериями, которые должны достигаться и поддерживаться в течение всей жизни пациента: уровень гормона роста (ГР) при однократном определении должен быть менее 2 нг/мл при использовании стандартных наборов или менее 1 нг/мл

при использовании сверхчувствительных наборов; минимальный уровень ГР в ходе теста с нагрузкой глюкозой¹ должен быть менее 1 нг/мл при использовании стандартных наборов или менее 0,4 нг/мл при использовании сверхчувствительных наборов; уровень ИРФ-1 должен соответствовать референсным значениям, соответствующим полу и возрасту пациента [1, 2, 6, 7]. Эти биохимические критерии были выработаны в ходе длительных эпидемиологических исследований, которые показали, что при поддержании именно таких уровней ГР и ИРФ-1 у пациентов с акромегалией продолжительность жизни становится сопоставимой с популяционными показателями, в том числе снижается смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний – ведущих причин смертности при акромегалии [8, 9].

Возможные методы лечения акромегалии включают нейрохирургическое удаление соматотропиномы, медикаментозное лечение и лучевые методы воздействия на опухоль.

Нейрохирургическое лечение (трансфеноидальная аденомэктомия) рекомендуется в качестве первой линии лечения у большинства пациентов с акромегалией, которые не имеют соматических противопоказаний для опе-

¹ Тест не проводится пациентам, которые находятся в данный момент на медикаментозной терапии.

ративного вмешательства [1, 2, 6]. Однако исход нейрохирургического лечения зависит от многих факторов, среди которых немаловажное место занимает размер соматотропиномы и квалификация нейрохирурга [9, 10]. Конечной целью оперативного лечения является не просто отсутствие визуализации опухоли, а достижение биохимических критериев контроля над заболеванием, описанных выше. Поэтому после операции в обязательном порядке должно проводиться гормональное обследование, обычно не ранее чем через 12 недель после операции, включающее определение уровня ИРФ-1 и однократное определение ГР, а также тест с нагрузкой глюкозой [1, 2, 7]. Биохимический контроль обычно достигается у 70–75% пациентов с соматотропиномами, локализуемыми в пределах турецкого седла, и лишь у 10–33% больных с опухолями гипофиза, распространяющимися за его пределы.

Цели лечения акромегалии включают достижение биохимического контроля, регресс клинической симптоматики, контроль над объемом соматотропиномы при сохранении гипофизарных функций, лечение сопутствующих заболеваний, улучшение качества и продолжительности жизни

К сожалению, только 25% соматотропином не выходят за пределы турецкого седла, что обусловлено особенностями самой опухоли, а не поздней диагностикой заболевания. Поэтому даже в специализированных клиниках с опытными нейрохирургами доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50% [10, 11]. Соответственно, очень часто встает вопрос о дальнейшем лечении пациентов. Согласно современным рекомендациям по лечению акромегалии, больным, не достигшим биохимического контроля после оперативного лечения, обязательно назначается медикаментозная терапия [1, 2, 6].

Среди возможных вариантов медикаментозного лечения во врачебном арсенале имеются аналоги соматостатина, агонисты дофаминовых рецепторов и антагонисты гормона роста². Аналоги соматостатина являются безусловными лидерами среди препаратов для терапии акромегалии, так как значительно более эффективны (по сравнению с агонистами дофаминовых рецепторов) и способствуют как регрессу клинической симптоматики, так и уменьшению размера опухоли гипофиза (в то время как антагонисты гормона роста блокируют только периферические эффекты гормона роста, не уменьшая его концентраций и не воздействуя на соматотропиному).

На сегодняшний день в широкой клинической практике используются два основных аналога соматостатина – октреотид и ланреотид. Лекарственные формы ланреотида и октреотида длительного действия воздействуют главным образом на рецепторы соматостатина 2-го под-

типа и обладают примерно равной эффективностью в достижении биохимического контроля над акромегалией [12, 13]. Различия этих препаратов заключаются в профиле дополнительных веществ, фармакокинетике и способе применения. Лекарственные формы ланреотида представляют собой гель, образующийся в результате смешивания активной субстанции с дистиллированной водой, выпускаются в готовых к применению предварительно заполненных шприцах, инъекции – максимальный объем 0,6 мл – выполняются подкожно и технически просты. Ланреотид Аутожел (Л-Аутожел, Соматулин Аутожел, Ипсен) может вводиться людьми без специальной медицинской подготовки.

Лекарственные формы октреотида длительного действия представляют собой биodeградирующие полимерные микросферы, которые выпускаются в виде порошка с растворителем объемом 2 мл, требуют разведения с соблюдением ряда условий и вводятся глубоко внутримышечно. Октреотид длительного действия обычно вводит специально обученный средний медицинский персонал. Эти различия могут повлиять на удобство для пациента, потому что инъекции Л-Аутожеля может выполнять сам пациент или его родственники, а инъекции препаратов октреотида проводятся в медицинских учреждениях. Специальные исследования подтвердили эффективность и простоту инъекций Л-Аутожеля [14, 15]. Частота достижения биохимического контроля акромегалии не отличалась между пациентами, которые выполняли инъекции препарата в медицинском учреждении или производили самостоятельно. Кроме того, не было отмечено увеличения частоты локальных побочных эффектов. Все пациенты выбирали продолжение лечения методом самостоятельных инъекций или инъекций, производимых родственниками. К тому же недавно была выпущена новая форма шприца с контролем правильности выполнения инъекции – при полном введении геля раздается щелчок, свидетельствующий о конце манипуляции. В специальном исследовании, изучающем удовлетворенность лечением, 64,5% пациента признали новый шприц еще более удобным [16].

Возможные методы лечения акромегалии включают нейрохирургическое удаление соматотропиномы, медикаментозное лечение и лучевые методы воздействия на опухоль

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании была доказана высокая эффективность Л-Аутожеля: уже через 4 недели после первой инъекции концентрации ГР снизились более чем в 2 раза от исходного уровня у 63% пациентов на Л-Аутожел по сравнению с отсутствием изменений на плацебо [17]. Затем пациенты из группы плацебо были переведены на лечение Л-Аутожел (одинарный слепой этап), через 3 месяца лечения фиксированными дозами у 72% пациентов было отмечено снижение концентрации ГР в 2 раза и более от исходного уровня

² На 01.02.2017 не зарегистрированы в РФ.

(включая 49% больных с уровнем ГР $\leq 2,5$ нг/мл) и у 54% пациентов нормализовался уровень ИРФ-1. После титрации дозы в зависимости от биохимических показателей еще через 3 мес. значимое снижение концентрации ГР от исходного уровня было отмечено уже у 82% (ГР $\leq 2,5$ нг/мл – 54%), нормальное содержание ИРФ-1 – у 59% [17]. Результаты различных клинических исследований длительностью до 4 лет показали высокую эффективность Л-Аутожел: целевые значения ГР и ИРФ-1 достигаются в среднем у 58% пациентов, чувствительных к лечению аналогами соматостатина [18].

Еще одной особенностью препарата является возможность увеличения интервала между инъекциями с 4 до 6 или даже 8 недель. У пациентов, достигших целевых значений ГР и ИРФ-1 на терапии пролонгированными формами октреотида, при переключении на Л-Аутожел примерно в 45% случаев был увеличен интервал между инъекциями до 6–8 недель без потери эффективности лечения [19].

Как уже было сказано выше, нейрохирургическое лечение может помочь не всем пациентам с акромегалией. Поэтому нейрохирургическая операция как первая линия лечения проводится в первую очередь пациентам, у которых имеются самые высокие шансы на радикальное удаление соматотропиномы (т.е. эндоселлярные и неинвазивные опухоли), а также в тех случаях, когда есть экстренные показания – опухоль гипофиза стала причиной компрессионного синдрома, или хиазмального син-

дрома, есть признаки кровоизлияния в опухоль или отмечается ликворея. Если радикальное удаление соматотропиномы маловероятно (т.е. опухоль с распространением за пределы турецкого седла, инвазивная, размерами 20 мм и более) и нет строгих показаний для операции (например, нет хиазмального синдрома), многие международные эксперты в качестве первой линии лечения рекомендуют применять АСС [7, 12, 20].

Только 25% соматотропином не выходят за пределы турецкого седла, что обусловлено особенностями самой опухоли, а не поздней диагностикой заболевания. Поэтому даже в специализированных клиниках с опытными нейрохирургами доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50%

Основаниями для такой рекомендации стали результаты нескольких исследований. В открытом проспективном исследовании оценивались показатели ГР и ИРФ-1, а также изменения объема соматотропиномы у 26 пациентов с впервые выявленной акромегалией [20]. Л-Аутожел назначался в качестве первой линии терапии на 12 мес., начальная доза препарата составила 120 мг 1 раз в 4 недели. Через 3 месяца лечения, если показатель ГР

Живи полноценной жизнью с акромегалией

Соматулин® Аутожел®
ланреотид

Показан для длительного лечения пациентов с акромегалией^{1,2,3}

IPSEN
Innovation for patient care

1. Melmed S, Cook D, Schopohl J, et al. 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): 18–26. 2. Caron RH, Cogan M, Raineyard L et al. Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel® treatment in patients with acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008; 84(2): 209–214. 3. Caron RH, Beckers A, Gillen DR, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel®) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 97(1): 99–104. Информацию для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, нарушении, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» - 109147, г. Москва, ул. Таганская, 19, тел: +7 (8) 495 259-54-00, факс: +7 (8) 495 259-54-01, diagnostika@ipfen.ru, www.ipfen.ru. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: в (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен), в (800) 705-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

RUS_SOM.28092016 Реклама

достигал диапазона от 1 до 2,5 нг/мл, интервал между инъекциями увеличивался до 6 или 8 недель; конечная схема лечения составила 120 мг каждые 4 недели у 9 (34,6%) пациентов, 120 мг каждые 6 недель у 8 (30,8%) пациентов и 120 мг каждые 8 недель у 9 (34,6%) пациентов. Через 12 мес. лечения целевые значения ГР и ИРФ-1 были достигнуты у 14 (53,8%) пациентов; уменьшение объема опухоли более чем на 25% от исходного было отмечено у 20 (76,9%) пациентов, причем у 12 из них была биохимическая ремиссия заболевания и у 8 не было. Это исследование продемонстрировало эффективность Л-Аутожел в качестве первой линии лечения и подтвердило его способность не только снижать секреторную активность опухоли, но и оказывать выраженный антипролиферативный эффект даже в тех случаях, когда не достигнута полная ремиссия акромегалии.

Одно из последних исследований – проспективное открытое мультицентровое исследование PRIMARYS, в ходе которого оценивалось влияние Л-Аутожел на объем соматотропиномы, на клинические симптомы акромегалии, а также на качество жизни у 90 пациентов с впервые выявленной акромегалией, которые наблюдались в 39 центрах из 11 европейских стран [22, 23]. Все больные в качестве первой линии терапии получали препарат в дозе 120 мг каждые 4 недели (без титрации дозы). К 12-й неделе лечения значимое уменьшение объема соматотропиномы (на 20% от исходного объема и более) было отмечено у 54,1% больных. В конце исследования (на 48-й неделе лечения или во время последнего обследования) значимое уменьшение объема соматотропиномы наблюдалось у 62,9% больных [22]. Данные post-hoc анализа исследования PRIMARYS показали, что ключевым предиктором уменьшения объема соматотропиномы было выраженное снижение концентрации ИРФ-1. Доля пациентов с существенным уменьшением объема опухоли была значительно выше в группе, достигшей биохимического контроля (69–73%) по сравнению с группой с сохраняющейся активностью акромегалии (41–51%) [22]. Кроме того, пациенты заметили улучшение самочувствия и регресс клинических проявлений акромегалии.

Инъекции Л-Аутожелю может выполнять сам пациент или его родственники, а инъекции препаратов окреотида проводятся в медицинских учреждениях. Специальные исследования подтвердили эффективность и простоту инъекций Л-Аутожелю

Симптомы акромегалии и качество жизни, связанное со здоровьем, значительно улучшались с 12 до 48 недели лечения [23]. По данным опросника, выраженность физических симптомов в конце исследования не различалась у пациентов с контролируемой и неконтролируемой акромегалией, в то время как общие показатели и психологические симптомы были лучше у больных с контролируемым заболеванием [23]. В последующем за ним вторым post-hoc анализе исследования PRIMARYS авторами

было рассмотрено влияние Л-Аутожел на углеводный и липидный обмен. Согласно современным представлениям АСС, обладая контринсулярным действием и подавляя секрецию инсулина, могут оказывать незначительный неблагоприятный эффект на метаболизм глюкозы [26]. Тем не менее, анализ данных гликемического и липидного профиля в исследовании PRIMARYS говорит о том, что Л-Аутожел не оказывает неблагоприятного действия на углеводный обмен. Напротив, у пациентов с подтвержденным на начало исследования сахарным диабетом достоверно снижался уровень HbA_{1c} (-1,44 % (ДИ 95%: -2,52; -0,36)), при этом среди пациентов с нормальным гликемическим профилем показатели HbA_{1c} практически не менялись. Также в общей группе пациентов и у пациентов без диабета достоверно снижался уровень триглицеридов на 0,2 ммоль/л и 0,17 ммоль/л соответственно (ДИ 95%) и повышался уровень ЛПВП на 0,2 ммоль/л и 0,22 ммоль/л соответственно (ДИ 95%). Спектр побочных эффектов на фоне лечения Л-Аутожел принципиально не отличается от такового на фоне лечения другими аналогами соматостатина, за исключением значительно более низкой частоты локальных изменений в месте инъекции и отсутствия технических затруднений при введении препарата [13, 15, 17, 22].

Ланреотид Аутожел является аналогом соматостатина, который эффективно используется как после нейрохирургического удаления соматотропиномы, так и в качестве первой линии терапии акромегалии

Таким образом, ланреотид Аутожел является аналогом соматостатина, который эффективно используется как после нейрохирургического удаления соматотропиномы, так и в качестве первой линии терапии акромегалии.

Еще одна возможная тактика лечения аналогами соматостатина – это проведение предоперационной подготовки [1, 2, 6]. Только радикальная нейрохирургическая операция приводит к фактическому излечению пациента, однако, как уже обсуждалось выше, применение оперативного лечения ограничивается объемом опухоли и тяжестью соматического состояния больного. Предоперационная подготовка может быть направлена на максимально возможное улучшение кардиальной и респираторной функций, так как лечение аналогами соматостатина способствует уменьшению массы миокарда, восстановлению нормального сердечного ритма, снижению выраженности проявлений нарушения дыхания (обструктивного и центрального апноэ), снижению АД; уменьшение отека языка и мягких тканей верхнего респираторного тракта облегчает проведения интубации. В этой ситуации Л-Аутожел с его фармакокинетическим профилем, когда терапевтические концентрации активного вещества отмечаются в крови уже через 1–2 дня после инъекции, является предпочтительным препаратом, и 3–6 месяцев лечения может быть достаточно для улучшения состояния пациента.

Другой целью предоперационной подготовки может являться повышение шансов радикальной аденомэктомии за счет максимально возможного уменьшения размеров экстракеллярного компонента соматотропиномы.

Персонализированный подход к пациенту с акромегалией позволяет использовать аналоги соматостатина после нерадикального нейрохирургического лечения, в качестве первой линии терапии, а также в качестве предоперационной подготовки

Эффект уменьшения опухоли отмечается уже через 3 мес. лечения, однако доля больных с уменьшением опухоли увеличивается к 12 мес. лечения [12, 13, 18]. Поэтому в таких случаях имеет смысл планировать длительность лечения не менее 12 мес. Метаанализ 10 исследований, оценивших исходы нейрохирургического лечения после предоперационной подготовки, показал,

что в центрах с нейрохирургами, не имеющими достаточного опыта проведения аденомэктомий³, оправданно назначение аналогов соматостатина до проведения операции [24].

Итак, аналоги соматостатина (ланреотид и октреотид) занимают важное место в лечении больных с акромегалией. Персонализированный подход к пациенту с акромегалией позволяет использовать аналоги соматостатина после нерадикального нейрохирургического лечения в качестве первой линии терапии, а также в качестве предоперационной подготовки. Ланреотид Аутожел отличается простотой инъекций и возможностью самостоятельного введения препарата. Медикаментозное лечение акромегалии проводится длительно (в большинстве случаев – пожизненно), поэтому удобство для пациента существенно повышает приверженность к лечению.



³ Нейрохирургом с достаточным опытом проведения аденомэктомии считается доктор, выполнивший не менее 200 операций самостоятельно и оперирующий не менее 50 пациентов в год.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения (Пособие для врачей). Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: «УП Принт» 2012. 79 с.
2. Katznelson L, Laws ER, Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2014, 99: 3933–3951.
3. Pantanetti P, Sonino N, Araldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary*, 2002, 5: 17–19.
4. Webb SM, Badia X, Surinach NL, Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol.*, 2006, 155: 269–277.
5. Webb SM, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(1): 106–111.
6. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009 May, 94(5): 1509–17.
7. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010 Jul, 95(7): 3141–3148.
8. Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer*, 2015 Jun, 23(6): 469–80.
9. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine*, 2017 Feb, 55(2): 346–359.
10. Jane JA, Jr., Starke R.M., Elzoghby M.A., Reames D.L., et al. Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Remission Using Modern Criteria, Complications, and Predictors of Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (9): 2732–40.
11. Shin SS, Tormenti MJ, Paluzzi A, et al. Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission. *Pituitary*, 2013 Dec, 16(4): 435–44.
12. Cola, A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G. & Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 3746–3756.
13. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2957–2968.
14. Bevan JS, Newell-Price J, Wass JA, et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008 Mar, 68(3): 343–349.
15. Salvatori R et al. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly. *Pituitary*, 2010, 13: 115–122.
16. Witek P, Mucha S, Ruchała M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide Autogel treatment in acromegaly. *Endokrynol Pol*, 2016, 67(6): 572–579.
17. Melmed S, Cook D, Schopohl J, et al. 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.
18. Burness CB, Dhillon S, Keam SJ. Lanreotide autogel®: a review of its use in the treatment of patients with acromegaly. *Drugs*, 2014 Sep, 74(14): 1673–91.
19. Ronchi CL, Boschetti M, Degli Uberti EC et al. 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.
20. Kimmell KT, Weil RJ, Marko NF. Multi-modal management of acromegaly: a value perspective. *Pituitary*, 2015 Oct, 18(5): 658–65.
21. Colao A, Auriemma RS, Reborja A, et al. Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(2): 237–245.
22. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. PRIMARYS Investigators. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014 Apr, 99(4): 1282–90.
23. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S et al. PRIMARYS Investigators Group. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Pituitary*, 2016 Apr, 19(2): 149–57.
24. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013 Apr 25, 8(4): e61523.
25. Polanco-Briceno S, Glass D, Plunkett C. Communication practices and awareness of resources for acromegaly patients among endocrinologists. *Patient Prefer Adherence*, 2016 Dec 14, 10: 2531–2541.