

Одобен  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «18» апреля 2019 года  
Протокол №62

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### АКРОМЕГАЛИЯ

#### 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

##### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

<b>МКБ-10</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
E-22	Акромегалия

##### 1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотр 2018 г.)

##### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ВСМП	–	высокоспециализированная медицинская помощь
ПМСП	–	первичная медико-санитарная помощь
ОГТТ	–	оральный глюкозотолерантный тест
СТГ	–	соматотропный гормон
ИФР – 1	–	инсулиноподобный фактор роста
КТ	–	компьютерная томография
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
ПЭТ	–	позитронно-эмиссионная томография

##### 1.4 Пользователи протокола: врачи-эндокринологи, нейрохирурги, врачи общей практики, терапевты, невропатологи, окулисты

##### 1.5 Категория пациентов: взрослые

##### 1.6 Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика

### 1.7 Определение:

Акромегалия - 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 морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма [1].

### 1.8 Классификация [2]:

#### **I. По этиологическому принципу:**

##### **Спорадическая опухоль гипофиза (соматотропинома)**

##### **Эктопическая секреция гормона роста:**

- эндокраниальная (опухоль глоточного кольца и сфеноидального синуса)
- экстракраниальная (опухоли поджелудочной железы, легких и средостения)

##### **Эктопическая секреция соматолиберина:**

- эндокраниальная (гамартомы, ганглиоцитомы)
- экстракраниальная (карциноид поджелудочной железы, бронхов, ЖКТ)

##### **Синдромы генетических нарушений:**

- синдром Мак-Кьюна-Олбрайта
- синдром МЭН-1 (синдром Вермера)
- комплекс Карни
- изолированная семейная низкорослость

#### **II По морфофункциональным характеристикам**

##### **Моногормональная опухоль гипофиза (соматотропинома):**

- плотногранулированная
- редкогранулированная

##### **Плюригормональная опухоль гипофиза:**

- Продуцирующая СТГ и пролактин (соматопролактинома)
- Продуцирующая СТГ и другие гормоны аденогипофиза (смешанные опухоли гипофиза) (1)

- По размеру - микроаденомы (менее 10 мм.) и макроаденомы (более 10 мм.).
- По характеру роста - эндоселлярная, экстраселлярная пара - или супраселлярным ростом (без зрительных нарушений или со зрительными нарушениями), инфраселлярная, гигантская.

В клинике акромегалии различают: активную стадию и стадию ремиссии; прогрессирующее и торпидное течение.

## **2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:**

### **Жалобы:**

- укрупнение черт лица, кистей и стоп;
- длительные головные боли;
- ночные апноэ;
- повышение артериального давления;
- артропатии; нарушение менструального цикла;
- бесплодие.

**Анамнез:** как правило, длительный. От момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза акромегалии проходит от 5 до 15 лет.

- нарушение менструального цикла, галакторея, снижение либидо, потенции
- нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет

### **физикальное обследование:**

Основные клинические проявления:

- изменение внешности (укрупнение носа, губ, языка, утолщение кожи, увеличение надбровных дуг, верхней и нижней челюсти, прогнатия, расширение межзубных промежутков – диастема, увеличение конечностей).
- увеличение внутренних органов – спланхномегалия
- себорея, гипергидроз, акне
- признаки объемного образования хиазмально-селлярной области: головная боль, нарушения полей зрения, парезы черепно-мозговых нервов
- парестезии, артралгии, корешковые и туннельные синдромы
- артериальная гипертензия, кардиомегалия
- склонность к новообразованиям (полипы ЖКТ, узловой зоб, миома матки)

### **лабораторные исследования:**

- биомический анализ крови: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия
- уровень ИРФ-1 в крови. Его можно измерять в любое время дня, пребывание натошак не обязательно (УД - В).

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

Ложное снижение уровня ИРФ-1 может быть при системных заболеваниях, обширных ожогах и абдоминальных хирургических вмешательствах, печеночной и почечной недостаточности, хроническом недоедании, сахарном диабете. В случае некомпенсированного сахарного диабета у пациента с клиническими симптомами акромегалии требуется повторное определение уровня ИРФ-1 после компенсации углеводного обмена.

При высоком уровне ИРФ-1 необходимо:

- исследование уровня гормона роста на фоне ОГТТ (75 г глюкозы per os с определением уровня СТГ каждые 30 минут в течение 2-х часов). В норме показатели СТГ после нагрузки глюкозой в любой из 4 точек - менее 1 нг/мл.
- определение уровня пролактина с целью выявления смешанной (СТГ/ПРЛ-секретирующей) аденомы гипофиза
- исследование уровней АКТГ, кортизола, ТТГ, св.Т4, ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, осмоляльности плазмы и/или относительной плотности мочи, особенно в случае макроаденомы (УД - А) в целях исключения гипопитуитаризма.

#### **инструментальные исследования:**

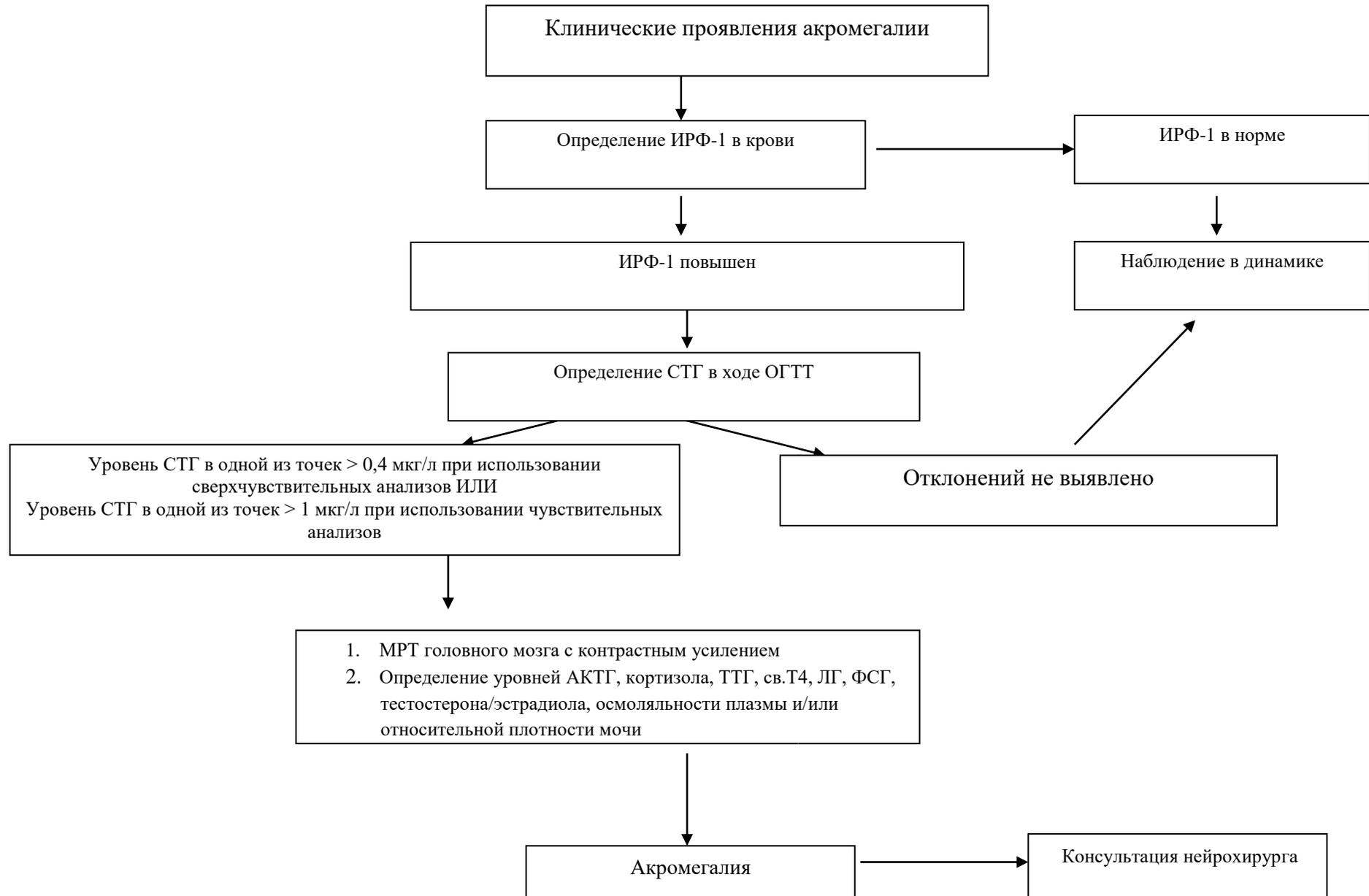
- компьютерная/магнитно-резонансная томография области турецкого седла с контрастным усилением;
- ПЭТ при подозрении на наличие эктопированной опухоли, секретирующей СТГ или соматолиберин;
- Измерение толщины мягких тканей стопы в области пяточной кости (норма у мужчин до 21 мм, у женщин - до 20 мм);
- осмотр глазного дна;
- периметрия Голдмана.

#### **показания для консультации специалистов:**

- окулист - оценка состояния глазного дна, полей зрения, зрительных нервов;
- нейрохирург - решение вопроса о целесообразности оперативного лечения;
- онколог - исключение новообразований прямой кишки.

### **2.1 Диагностический алгоритм:**

# АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ АКРОМЕГАЛИИ



## 2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Внегипофизарная акромегалия	Клинические проявления акромегалии	Уровень ИФР 1 и СТГ в ходе ОГТТ, МРТ гипофиза с контрастным усилением	Секреция СТГ и ИФР-1 повышена. Аденома гипофиза не выявлена
Акромегалоидизм	Клинические проявления акромегалии	Уровень ИФР 1 и СТГ в ходе ОГТТ, МРТ гипофиза с контрастным усилением	Уровень ИФР-1 в норме. Аденома гипофиза не выявлена
Гипотиреоз	Клинические проявления акромегалии	Уровень ИФР 1 и СТГ в ходе ОГТТ, МРТ гипофиза с контрастным усилением ТТГ, свТ3, свТ4	ТТГ ↑ Т4↓ Уровень ИФР-1 в норме. Аденома гипофиза не выявлена
Пахидермопериостоз	Клинические проявления акромегалии+ изменения кожи, суставов	Уровень ИФР 1 и СТГ в ходе ОГТТ, МРТ гипофиза с контрастным усилением	Уровень ИФР-1 в норме. Аденома гипофиза не выявлена + дополнительные клинические проявления
Болезнь Педжета	Клинические проявления акромегалии+ изменения костей и суставов	Уровень ИФР 1 и СТГ в ходе ОГТТ, МРТ гипофиза с контрастным усилением	Уровень ИФР-1 в норме. Аденома гипофиза не выявлена + дополнительные клинические проявления
Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта	Клинические проявления акромегалии +	Уровень ИФР 1 и СТГ в ходе ОГТТ, МРТ	Уровень ИФР-1 в норме. Аденома

	костно-фиброзная дисплазия, локальная дерматопатия, изменения внешности	гипофиза с контрастным усилением	гипофиза не выявлена + дополнительные клинические проявления
--	---	----------------------------------	--

### 3.1 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

#### 3.2 Немедикаментозное лечение

Соблюдение диеты (преобладание в рационе продуктов, содержащих медленноусвояемые углеводы), щадящий режим

#### 3.3 Медикаментозное лечение:

Цели лечения:

- ликвидация (или блокирование) источника гиперсекреции СТГ;
- нормализация или снижение до безопасного уровня секреции СТГ и ИФР-1;
- устранение клинических симптомов заболевания;
- улучшение качества жизни пациентов.

Консервативная терапия чаще применяется как дополнение к хирургическому и (или) лучевому лечению. Проводится длительно, часто пожизненно.

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Аналоги соматостатина длительного действия	Ланреотид	60 – 120 мг 1 раз в 28 дней, п/к	A
Аналоги соматостатина длительного действия	Октреотид	10-30 мг 1 раз в 28 дней в/м	A

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
агонисты дофамина	бромкриптин	Внутрь от 10 до 20 мг/сут в 2-4 приема	Эффективно снижает секрецию СТГ только у 10% пациентов
агонисты дофамина	каберголин	Внутрь в дозе от 0,5	нормализует секрецию СТГ

		мг 3 раза в неделю до 0,5 мг ежедневно	только у 30% пациентов
--	--	--	------------------------

### 3.4 Хирургическое вмешательство: нет.

### 3.5 Дальнейшее ведение:

При лечении аналогами соматостатина длительного действия

- эффективность лечения аналогами соматостатина длительного действия должна контролироваться каждые 3-4 месяца (ИФР-1 или ОГТТ с определением СТГ). При недостаточной эффективности доза препарата увеличивается или терапия усиливается дополнительными препаратами.
- для решения вопроса о целесообразности дальнейшего медикаментозного лечения у пациентов, достигших медикаментозной ремиссии, через 1-2 года после начала терапии необходимо на 1–2 месяца прервать ее и определить уровень ИФР-1. При сохранении нормального уровня ИФР-1 без медикаментозной терапии возможно прекращение лечения.
- УЗИ контроль печени, желчных путей - 1 раз в год.

У пациентов, получивших лучевую терапию:

- 1 раз в год проводится определение ТТГ, Т4, кортизола, половых гормонов для выявления гипопитуитаризма, при необходимости проводится гормональное лечение.
- Наблюдение нейрохирурга
- КТ или МРТ - контроль осуществляется через 6-12 месяцев после операции, в дальнейшем 1 раз в год.
- Осмотр окулиста для контроля зрения 1 раз в год.
- Диагностика и лечение осложнений акромегалии – сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС и др.

### 3.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

- Уменьшение выраженности или исчезновение ряда клинических признаков заболевания:

- уменьшение головных болей, потливости;
- смягчение черт лица, уменьшение размера кистей рук, стоп;
- повышение трудоспособности;
- восстановление репродуктивной функции.
- Нормализации уровня ИРФ-1
- Восстановление нормальной секреции СТГ, подтвержденное функциональными пробами
- Восстановление полей зрения

## **4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

### **4.1 Показания для плановой госпитализации:**

1. Необходимость верификации диагноза акромегалии и определения тактики ведения плановая госпитализация в региональное эндокринологическое отделение.
2. Оперативное лечение (трансназальная аденомэктомия под контролем нейронавигации) - плановая госпитализация в профильные нейрохирургические отделения. Сроки госпитализации - в среднем от 14 до 21 дня.
3. Динамическое наблюдение и лечение осложнений акромегалии - плановая госпитализация в региональное специализированное эндокринологическое или терапевтическое отделение (5 - 14 дней)\*
4. Проведение больному курса гамма-терапии (6-7 недель)

### **4.2 Показания для экстренной госпитализации**

В отделение нейрохирургии:

- резкое прогрессивное ухудшение зрения
- нейропатия I, III, IV, VI пары черепно-мозговых нервов в течение последних 10-14 дней
- кровоизлияние в опухоль

В отделение эндокринологии:

- проявления гипо- и пангипопитуитаризма.

## **5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:**

**5.1** карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: *(схемы, алгоритмы)* нет.

**5.2** немедикаментозное лечение

### **Лучевая терапия [1]**

Существуют два основных типа лучевой терапии: традиционная фракционная радиотерапия и стереотаксическая радиотерапия/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. (УД-В).

Стереотаксическая радиохирургия включает: гамма-нож, киберг-нож и линейный ускоритель с применением высокоэнергетических фотонов. При проведении облучения с помощью гамма-ножа создается 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 (УД - С).

*Как первичный метод лечения* применяется только при невозможности проведения аденомэктомии:

- наличие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению
- категорический отказ больного от оперативного вмешательства

- отсутствие эффекта, либо непереносимость медикаментозной терапии (уровень доказательности рекомендаций С).

*Как дополнительный метод:*

- при агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, включая кавернозные синусы и даже височные доли (уровень доказательности С).

- 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 С)

- пациентам, резистентным к терапии аналогами соматостатина, либо имеющим серьезные противопоказания к проведению данного вида лечения (уровень доказательности С).

### 5.3 медикаментозное лечение

#### Цели лечения:

1. Нормализация гормональных показателей [1]:

Целевые значения на основе мета-анализа [8]

- СТГ  $\leq 2,5$  нг/мл ( $\leq 1$  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)

Консервативная терапия чаще применяется как дополнение к хирургическому и/или лучевому лечению. Проводится длительно, часто пожизненно.

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Аналоги соматостатина длительного действия	Ланреотид	60 – 120 мг 1 раз в 28 дней, п/к	A
Аналоги соматостатина	Октреотид	10-30 мг 1 раз в 28 дней в/м	A

длительного действия			
----------------------	--	--	--

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
агонисты дофамина	бромкриптин	Внутрь от 10 до 20 мг/сут в 2-4 приема	эффективно снижает секрецию СТГ только у 10% пациентов
агонисты дофамина	каберголин	Внутрь в дозе от 0,5 мг 3 раза в неделю до 0,5 мг ежедневно	нормализует секрецию СТГ только у 30% пациентов

#### 5.4 Хирургическое вмешательство

транссфеноидальная аденомэктомия под контролем нейронавигации. Транскраниальный доступ применяется редко.

Выбор оперативного метода определяется размером аденомы и степенью экстраселлярного распространения. При необходимости последовательно применяются оба метода.

#### 5.5 Дальнейшее ведение

- после оперативного лечения и лучевой терапии пациент наблюдение у эндокринолога по месту жительства и при необходимости получение по показаниям патогенетической терапии.
- послеоперационный мониторинг
- Гормональный контроль эффективности назначенного лечения в раннем послеоперационном периоде (5-8 сутки) заключается в определении СТГ.
- Через 3, 6 и 12 месяцев и далее 1 раз в квартал проводится определение ИФР-1 или СТГ в ходе ОГТТ. Уровни СТГ  $<0,4$  мкг/мл (при использовании сверхчувствительных анализов) или  $<1$  мкг/мл (при использовании чувствительных анализов) означает ремиссию;
- В первые 1-10 суток проводится определение тропных гормонов. Заместительная гормональная терапия должна начинаться с восполнения глюкокортикоидного дефицита. Назначение тиреоидных препаратов возможно не ранее, чем через 1-2 месяца.
- У пациентов с медикаментозной ремиссией для определения остаточной функции гипофиза через 1-2 года после начала терапии рекомендуется на 1 – 2

месяца прервать лечение под контролем ИФР-1. При сохранении нормального уровня ИФР-1 лечение прекращается.

- У пациентов, получающих аналоги соматостатина длительного действия - УЗИ контроль печени и желчных путей 1 раз в год.
- У пациентов, получивших лучевую терапию, 1 раз в год проводится определение ТТГ, свТ4, АКТГ, кортизола, гонадотропных, половых гормонов, пролактина и при необходимости проводится заместительная гормональная терапия.
- Наблюдение нейрохирурга, КТ и МРТ - через 6-12 месяцев.
- Осмотр окулиста для контроля зрения 1 раз в год.
- Диагностика и лечение осложнений акромегалии – сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС и др.

## **6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе**

Уменьшение выраженности или исчезновение:

- головных болей, потливости, отечности лица, рук, ног
- смягчение черт лица, уменьшение размера кистей рук, стоп
- повышение трудоспособности
- нормализация уровня ИРФ-1
- восстановление нормальной секреции СТГ, подтвержденное функциональными пробами
- восстановление полей зрения

### **Критерии ремиссии акромегалии [1,2,4,5]**

#### **Полная ремиссия**

- Отсутствие клинических признаков активности
- СТГ базальный  $< 0,4$  нг/мл
- Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ  $< 0,4$  мкг/мл (при использовании сверхчувствительных анализов) или  $< 1$  мкг/мл (при использовании чувствительных анализов)
- Нормальный уровень ИРФ-1 соответственно полу и возрасту.

#### **Отсутствие ремиссии**

- Имеются клинические признаки активности
- Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ  $> 1$  нг/мл ( $> 2,7$  мЕд/л)
- Повышенный уровень ИРФ-1.

## **7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

**7.1** Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;

2) Досанова Айнур Касимбековна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;

3) Даньярова Лаура Бахытжановна – кандидат медицинских наук, руководитель департамента послевузовского и дополнительного образования АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», заведующая курсом эндокринологии;

4) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая отделением терапии 1 АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»;

5) Сатбаева Эльмира Маратовна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, зав. кафедрой фармакологии АО «Национальный медицинский университет».

**7.2** Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

**7.3** Рецензенты: Нурбекова Акмарал Асылловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии АО «Национальный медицинский университет».

**7.4** Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**7.5** Список использованной литературы:

1) Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения» клинические рекомендации 2014, 37 стр.

2) Sh. Melmed, M.D. Bronstein, Ph. Chanson et all. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes // Nature Reviews Endocrinology 14, P. 552–561 (2018)

3) Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Эндокринология национальное руководство, Под. Ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А., Москва, «ГЭОТАР – Медиа», 2017, 633 – 646.

4) Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С., Полонски К., П.Рид Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология, Москва, Рид Элсивер, 2010, 277 – 311.

5) Melmed S, Colao A, Barkan Aetal (2009) Guidelines for Acromegaly Management: An Update. J Clin Endocrinol Metab 94:1509–1517

6) Laurence Katznelson, John L.D. Atkinson, David M. Cook, Shereer Z. Ezzat, Amir H. Hamrahium, Karen K. Miller. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 UPDATE. Endocrine Practice. Vol 17 (Suppl 4), July/ august, 2011.

7) Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, Bennet A, Caron P (2007) Долговременное (вплотьдо 18 лет) воздействиенагиперсекрециюГР/ ИФР-1 и величина новообразования при первичном приеме аналога соматостатина (SSTa) у пациентов с ГР. ClinEndocrinol (Oxf) 67:282–288

- 8) Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, Doneda P, Cortesi L, Pagani G (2006) Первичное лечение акромегалии с применением октреотидаLAR: длительное (до девяти лет) перспективное исследование эффективности препарата в регуляции активности заболевания и уменьшения новообразования. J. Clin. Endocrinol. Metab 91:1397–1403.
- 9) Holdaway I.M. et al., Eur J Endocrinol, 159:89-95,2008