

# Приверженность медикаментозной терапии аналогами соматостатина при акромегалии

И.А. Иловайская, ORCID: 0000-0003-3261-7366, irena.ilov@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

## Резюме

Основными целями лечения многих заболеваний являются улучшение прогноза заболевания и повышение качества жизни пациентов. В настоящее время среди доказанных факторов, препятствующих достижению этих целей, указывают на приверженность лечению. Пациенты с хроническими заболеваниями, среди которых можно назвать и акромегалию, являются группой повышенного риска неудовлетворительной приверженности лечению. Длительность курации пациентов с акромегалией в большинстве случаев превышает 25–30 лет, что делает вопрос о приверженности лечению крайне актуальным. Одной из главных целей лечения акромегалии является достижение целевых значений СТГ и ИРФ-1, что обеспечивает обратное развитие большинства клинических симптомов и восстановление продолжительности жизни. Для этого значительная доля пациентов с акромегалией получает лечение аналогами соматостатина – в качестве второй линии лечения после нерадикального нейрохирургического вмешательства, или в качестве первой линии лечения, если нейрохирургическое вмешательство по тем или иным причинам не проводилось. На приверженность лечению влияют социально-экономические факторы, особенности лекарственного препарата и особенности пациента. Исследования последних лет показали, что простота введения ланреотида обеспечивает более высокую приверженность лечению по сравнению с октреотидом. Среди факторов, которые могут снижать приверженность лечению акромегалии, можно назвать пожилой возраст большинства пациентов, психические расстройства, субъективное мнение о низком качестве жизни, необходимость посещать медицинские учреждения для введения препарата. Напротив, возможность выполнения подкожных инъекций (самостоятельно или при помощи родственников) без посещений медучреждений, предоставление доступной информации о заболевании и необходимости его лечения значительно повышают приверженность лечению. Необходимо продолжить исследования факторов и методов повышения приверженности медикаментозному лечению акромегалии.

**Ключевые слова:** акромегалия, приверженность лечению, аналоги соматостатина, ланреотид, октреотид

**Благодарности:** Автор выражает искреннюю признательность Анне Сергеевне Локтионовой, ассистенту курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского, за помощь в оформлении статьи.

**Для цитирования:** Иловайская И.А. Приверженность медикаментозной терапии аналогами соматостатина при акромегалии. *Медицинский совет.* 2021;(7):142–149. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-142-149.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Adherence to somatostatin analog therapy for acromegaly

Irena A. Ilovayskaya, ORCID: 0000-0003-3261-7366, irena.ilov@yandex.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

## Abstract

The main goals of treatment for many diseases are to improve the prognosis of diseases and to enhance the quality of life. Among the barriers that restrict achieving these goals we have to mention adherence to treatment. Patients with chronic diseases, including acromegaly, are at increased risk of poor adherence to treatment. The duration of supervision of patients with acromegaly in most cases exceeds 25–30 years, which makes the issue of adherence to treatment extremely important.

One of the main goals of the acromegaly treatment is to achieve the target values of STH and IGF-1, which ensures the regression of most clinical symptoms and restoration of life expectancy. For this purpose, a significant proportion of patients with acromegaly receive somatostatin analog treatment – as a second line of treatment after non-radical neurosurgical intervention, or as the first line of treatment if neurosurgical intervention could not be performed for any reason. Adherence to treatment is influenced by socio-economic factors, the characteristics of the drug, and the characteristics of the patient. Recent studies have shown that the easy administration of lanreotide provides better treatment adherence than octreotide. Factors that can reduce adherence to the treatment of acromegaly are old age, mental disorders, subjective opinion about the low quality of life, the need to visit medical institutions to administer the drug. On the contrary, the ability to perform subcutaneous injections (on their own or with the help of relatives) without visiting medical facilities, providing accessible information about the disease and the need for its treatment significantly increases adherence to treatment. It is necessary to continue research on the factors and methods of increasing adherence to drug treatment of acromegaly.

**Keywords:** acromegaly, adherence, somatostatin analog, lanreotide, octreotide

**Acknowledgements:** The author expresses profound acknowledgement to Anna S. Loktionova, Teaching Assistant of Special Endocrinology Module, Department of Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, for assistance in preparing the article.

**For citation:** Ilovayskaya I.A. Adherence to somatostatin analog therapy for acromegaly. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):142–149. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-142-149.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Основными целями лечения многих заболеваний являются улучшение прогноза заболевания и повышение качества жизни пациентов. В настоящее время среди доказанных факторов, препятствующих достижению этих целей, указывают на приверженность лечению [1–3]. По определению ВОЗ, под приверженностью терапии подразумевают соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни<sup>1</sup>. Близким, но неравнозначным понятием является «комплаентность»<sup>2</sup>: это показатель, характеризующий правильность выполнения пациентом рекомендаций врача. Однако комплаентность оценивает правильность соблюдения больным медицинских рекомендаций без учета его личного отношения к лечению [4].

Соблюдение режима лечения имеет особое значение при терапии хронических заболеваний. Пациенты с хроническими заболеваниями, которым требуется длительная, а иногда и пожизненная терапия, являются группой повышенного риска неудовлетворительной приверженности лечению [5]. Лечебные и профилактические рекомендации самого высокого уровня доказательности не смогут помочь пациенту, если не будет адекватной приверженности лечению. На примере лечения различных заболеваний было продемонстрировано, что неудовлетворительная приверженность лечению снижает эффективность лечебных мероприятий, повышает стоимость лечения, увеличивает риск осложнений и ухудшает прогноз заболевания и жизни [1, 7–11].

Согласно определению ВОЗ, хроническими называют заболевания, которые имеют одну или несколько следующих характеристик: протекающие длительно, приводящие к инвалидизации, вызванные необратимыми патологическими изменениями, требующие специальной подготовки пациента для реабилитации или длительного периода лечения, наблюдения или ухода<sup>3</sup>. Определению хронического заболевания полностью соответствует акромегалия – длительное (в большинстве случаев – пожизненное) заболевание, без своевременного лечения приводящее к инвалидизации и риску повышенной смертности, вызванное формированием необратимой соматотропин-продуцирующей опухоли гипофиза, требующее в большинстве случаев длительного периода лечения и наблю-

дения [12–16]. Настоящий обзор посвящен проблеме приверженности лечению при акромегалии.

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Длительная гиперсекреция соматотропного гормона опухолью гипофиза стимулирует выработку в печени инсулин-подобного ростового фактора 1 типа (ИРФ-1), который отвечает за формирование многих клинических проявлений акромегалии и является важным гормональным маркером активности заболевания [13–15]. Так как рецепторы к СТГ и ИРФ-1 широко распространены в органах и тканях, акромегалия приводит к полиорганному поражению. Для пациентов с акромегалией наиболее характерны изменения лицевого скелета (увеличение скуловых костей, надбровных дуг, прогнатизм), гипергидроз, повышение артериального давления, увеличение объема щитовидной железы, нарушения углеводного обмена, полипоз толстой кишки и многие другие симптомы [14, 15, 17–19]. В большинстве случаев заболевание развивается постепенно, и проходит несколько лет от момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза; этот факт в том числе является причиной инвалидизации и повышенного риска смертности [17]. Недавний анализ Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы показал, что средний возраст постановки диагноза акромегалии составляет 45,8 года [20]. Это соответствует данным зарубежных исследований: при объединенном анализе данных национальных регистров акромегалии наиболее часто заболевание диагностировалось в возрасте 40,5–47 лет [21]. Таким образом, длительность курации пациентов с акромегалией в большинстве случаев превышает 25–30 лет, что делает вопрос о приверженности лечению крайне актуальным.

Лечение акромегалии направлено на: 1) достижение целевых значений СТГ и ИРФ-1 (биохимический контроль), что обеспечивает обратное развитие большинства клинических симптомов и восстановление продолжительности жизни; 2) уменьшение объема соматотропиномы для предотвращения симптомов сдавления окружающих структур головного мозга и для сохранения остальных гипофизарных функций [12–15].

В качестве первой линии лечения акромегалии обычно рассматривается нейрохирургическое удаление соматотропиномы [12–15]. Трансфеноидальная аденомэктомия, безусловно, дает возможность быстро и, в ряде случаев, радикально устранить причину заболевания. Однако

<sup>1</sup> World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. Available at: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/) Accessed on April 4, 2021

<sup>2</sup> От англ. compliance – согласие, уступчивость.

<sup>3</sup> WHO. Noncommunicable Diseases. (2016). Available at: [http://www.who.int/topics/noncommunicable\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/noncommunicable_diseases/en/) Accessed on April 4, 2021.

результаты нейрохирургического лечения зависят от многих факторов, которые включают особенности опухоли гипофиза и квалификацию нейрохирурга [22–27]. К особенностям соматотропиномы, влияющим на исходы нейрохирургического вмешательства, относят размеры опухоли и направления ее роста, наличие/отсутствие инвазии в кавернозный синус, степень повышения уровней СТГ и ИРФ-1 [24, 26]. Полностью удалить опухоль гипофиза и достичь биохимического контроля акромегалии обычно удается в тех случаях, когда опухоль располагается в пределах турецкого седла и/или не обладает инвазивным ростом в кавернозный синус. По данным недавнего систематического обзора и метаанализа 14 исследований с участием 972 пациентов с акромегалией, частота достижения биохимической ремиссии после нейрохирургического вмешательства составила 47,6% (95% ДИ 40,8–54,4%) для пациентов с инвазивными макроаденомами, 76,4% (95% ДИ 72,2–80,1%) для пациентов с неинвазивными макроаденомами и 74,2% (95% ДИ 66,3–80,7%) для пациентов с микроаденомами [27]. Однако большинство соматотропином располагаются экстраселлярно. По данным различных регистров больных с акромегалией, доля соматотропином, локализуемых в пределах турецкого седла, обычно не превышает 25% [20, 21]. Поэтому частота полного удаления опухолевой ткани и достижения целевых значений СТГ и ИРФ-1 после нейрохирургического вмешательства не так уж высока: она составляет 40–60% в нейрохирургических подразделениях, специализирующихся на оперативном лечении опухолей гипофиза, и может составлять не более 30% в обычных нейрохирургических отделениях [22, 23, 28, 29]. Таким образом, примерно у 50–70% пациентов после проведенного нейрохирургического лечения сохраняется гиперсекреция СТГ и ИРФ-1, и им требуется дополнительная терапия в течение длительного времени.

В качестве второй линии лечения акромегалии (а также в качестве первой линии лечения, если оперативное лечение по каким-либо причинам не выполнено) рекомендована медикаментозная терапия [12–14]. С этой целью применяются аналоги соматостатина, агонист дофаминовых рецепторов каберголин и антагонист гормона роста пэгвисомант. Различные исследования показали, что смертность пациентов с акромегалией прямо зависит от нормализации уровня ИРФ-1 [17, 18, 30, 31]. Поэтому приверженность медикаментозному лечению акромегалии является важным аспектом медицинской практики.

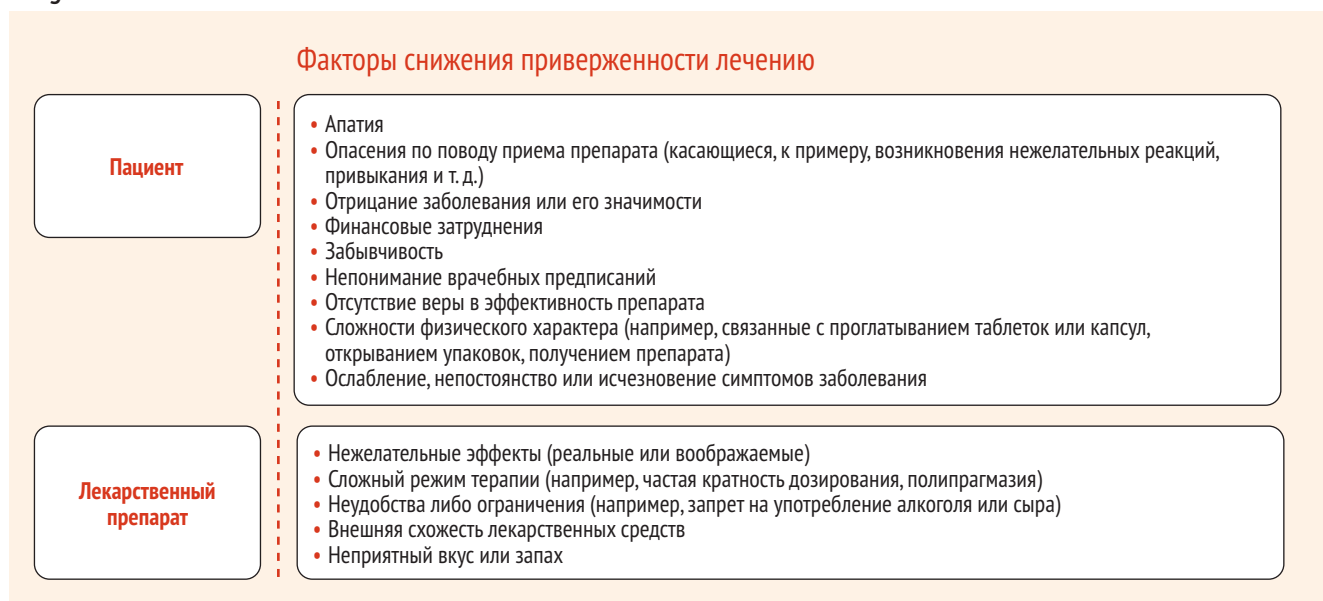
## ФАКТОРЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Спектр уязвимостей приверженности лечению включает социально-экономические факторы, особенности препарата и особенности пациента (рис. 1). Для улучшения результатов лечения необходимо преодоление трудностей, которые связаны с любым из этих факторов. Во многих случаях встречается сочетание нескольких факторов, связанных с различными аспектами проблемы приверженности.

Среди факторов приверженности лечению, ассоциированных с пациентом, можно назвать его/ее психическое состояние. У пациентов с акромегалией отмечена высокая частота психических расстройств [16, 32]. В исследовании с участием 115 пациентов с акромегалией было показано, что 79% обследованных имели различные психические расстройства, при этом вид и частота психиатрических заболеваний были уникальны для данного заболевания [32]. Распространенность органических психических расстройств не имела взаимосвязи со степенью компенсации акромегалии. Таким образом, этот фактор привержен-

● **Рисунок 1.** Причины отсутствия приверженности лечению\*

● **Figure 1.** Reasons for lack of adherence to treatment\*



\* Режим доступа: [https://www.msmanuals.com/ru-ru/профессиональный/клиническая-фармакология/факторы-влияющие-на-реакцию-на-лекарственные-препараты/приверженность-к-назначенной-фармакотерапии#v1108377\\_ru](https://www.msmanuals.com/ru-ru/профессиональный/клиническая-фармакология/факторы-влияющие-на-реакцию-на-лекарственные-препараты/приверженность-к-назначенной-фармакотерапии#v1108377_ru) (Accessed on April 4, 2021).

- **Рисунок 2.** Опросник приверженности лечению Мориски – Грина – Левина [34]  
 ● **Figure 2.** Morisky, Green and Levine Medication Adherence Questionnaire [34]

Считается, что больной следует назначениям, если отвечает «нет»  
не менее чем на 3 из 4 вопросов

	Нет	Да
1. Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ности актуален для больных акромегалией, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

Была проведена оценка факторов приверженности лечению у 299 пациентов, каждый из которых имел 1 хроническое заболевание и более [33]. Приверженность лечению оценивалась при помощи модифицированного опросника Мориски – Грина – Левина, который включает 4 вопроса; считается, что больной следует назначениям, если отвечает «нет» не менее чем на 3 из 4 вопросов (рис. 2). Было выявлено, что доля приверженных лечению пациентов составила 55,5%, при этом независимыми факторами, влияющими тем или иным образом на соблюдение режима лечения, были пожилой возраст, уменьшение количества доступных аптек, получение полной информации о процессе лечения, наличие соответствующих действительности сведений о схемах приема препаратов и субъективное мнение о хорошем качестве жизни [33]. Эти факторы в полной мере можно соотнести с проблемами лечения акромегалии: не менее половины пациентов с акромегалией – в возрасте 60 лет и старше, процесс получения препаратов часто непрост, информации о самом заболевании недостаточно, по субъективному мнению пациентов с акромегалией качество жизни часто страдает [34–37].

В клинической практике аналоги соматостатина являются лидерами среди препаратов для медикаментозной терапии акромегалии, так как они обладают способностью и снижать продукцию СТГ, и подавлять пролиферативную активность соматотропиномы [38–41]. К настоящему моменту длительность применения аналогов соматостатина первого поколения октреотида и ланреотида превышает два десятилетия, в России накоплен 15-летний опыт применения данных препаратов [20, 42–48].

Обзор международных клинических исследований и их метаанализ показали, что октреотид и ланреотид обладают примерно равной эффективностью в достижении биохимического контроля над акромегалией [49, 50]. Однако в ретроспективном исследовании, проведенном в 2013 г. в США, была оценена приверженность лечению аналогами соматостатина в соответствии с национальной базой данных Truven Health Analytics MarketScan® [51].

В анализ были включены 663 пациента, которым впервые была назначена терапия аналогами соматостатина: 545 из них получали октреотид, 118 – ланреотид. Было показано, что риск прекращения лечения на 38,5% выше в случае лечения октреотидом по сравнению с ланреотидом [51], что свидетельствует о более высокой приверженности лечению ланреотидом.

Возможно, на приверженность лечению влияет фактор, связанный с препаратом, а именно выполнение техники инъекции. Октреотид применяется в виде биodeградирующих полимерных микросфер, на поверхность которых нанесено активное вещество; постепенный распад микросфер обеспечивает длительное градуированное высвобождение лекарства в кровоток и биологическое действие препарата на протяжении не менее 28 дней. Препарат выпускается в виде порошка с растворителем объемом 2 мл, требует разведения с соблюдением ряда условий и вводится глубоко внутримышечно. Ланреотид в настоящее время применяется в виде геля, который представляет собой смесь активного вещества с дистиллированной водой. Гель находится в предварительно заполненных шприцах, готовых к применению. Максимальный объем вводимого вещества не превышает 0,6 мл, инъекции выполняются подкожно. В недавнем международном многоцентровом неинтервенционном проспективном исследовании PRESTO была проведена оценка удобства введения октреотида и ланреотида по мнению медицинских сестер. Всего было опрошено 90 медсестер с опытом ≥2 лет, большинство из них (97,8%) отдали предпочтение новому шприцу с ланреотидом с учетом таких характеристик, как скорость введения и «уверенность в том, что шприц не забьется» [52].

Инъекции ланреотида настолько просты, что их может выполнять сам пациент или его родственники. Специальные исследования подтвердили эффективность инъекций ланреотида, выполняемых пациентами и их родственниками [53, 54]. Частота достижения биохимического контроля акромегалии и/или неблагоприятных локальных явлений в месте введения не отличалась между группами пациентов, которые выполняли инъекции препарата в медицинском учреждении или проводили самостоятельно [53, 54].

Для удобства пациентов постоянно совершенствуется форма шприца Соматулин Аутожел, чтобы сделать введение препарата максимально удобным и избежать сомнений в точности выполнения инъекции. При полном введении геля раздается щелчок, свидетельствующий о полном введении лекарственного средства, появляются рельефные колпачки и более удобные упоры для пальцев. В ходе польского открытого наблюдательного многоцентрового исследования были опрошены 102 пациента с акромегалией, переключенных на Соматулин Аутожел с других аналогов соматостатина и получавших лечение 12 мес. [55]. Подавляющее большинство – 97 (95,1%) пациентов – были полностью или значительно удовлетворены лечением, 88–89% пациентов отметили очень хороший / хороший контроль клинических симптомов. Пациенты также отметили меньше технических проблем при введении по сравнению с другими аналогами соматостатина. Из 31 пациента, которые использовали новый шприц Соматулин Аутожел после предыдущего, более половины пациентов признали новый шприц еще более удобным [55].

В ходе наблюдательного исследования SODA, в которое были включены 166 пациентов с акромегалией, в том числе получавших Соматулин Аутожел самостоятельно или при помощи родственников, целевых значений ИРФ-1 и СТГ достигли в целом 72% пациентов [56]. Лечением были удовлетворены 87% пациентов, делавших инъекции самостоятельно, 82% пациентов, которым инъекции делали родственники, и 46% пациентов, которым инъекции выполняли медицинские работники [56]. Это исследование подтверждает, что возможность выполнения инъекций дома (самостоятельно или при помощи родственников) существенно повышает удовлетворенность лечением без потери его эффективности.

По данным недавнего анализа российского регистра больных с акромегалией, эффективность лечения Соматулином Аутожелом оказалась значительно выше по сравнению с эффективностью октреотида продленного действия – целевые значения уровней ИРФ-1 и СТГ были достигнуты у 51% и 28% пациентов, получавших не менее 3 мес. препараты ланреотида и октреотида соответственно [20]. Одним из объяснений таких различий в эффективности лечения могут быть различия во введении препаратов, которые обсуждались выше.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что проблема приверженности медикаментозному лечению аналогами соматостатина при акромегалии требует пристального внимания. К факторам приверженности медикаментозному лечению акромегалии можно отнести и особенности пациента, и особенности используемых препаратов. Среди факторов, которые могут снижать приверженность лечению акромегалии, можно назвать пожилой возраст, психические расстройства, субъективное мнение о низком качестве жизни, необходимость посещать медицинские учреждения для введения препарата. Напротив, возможность выполнения подкожных инъек-

ций (самостоятельно или при помощи родственников) без посещений медучреждений, предоставление доступной информации о заболевании и необходимости его лечения могут повысить приверженность лечению. Несмотря на все попытки разработать более удобные формы и способы доставки лекарственного средства, на сегодняшний день в лечении акромегалии наиболее часто применяются инъекционные формы аналогов соматостатина. Сама по себе необходимость выполнять инъекции может вызывать беспокойство пациента и быть сложной для адаптации к его образу жизни [57]. Проблемы, связанные с техникой введения препаратов, могут негативно повлиять на соблюдение режима терапии и приверженность лечению, что в конечном итоге негативно скажется на эффективности лечения и его отдаленных результатах. Группа ученых Мичиганского университета предлагает использовать разработанную ими диалоговую карту, которая может помочь специалистам преодолеть возникающие при назначении аналогов соматостатина проблемы общения с пациентами [57]. Начиная с постановки диагноза, диалоговая карта включает обсуждение вариантов лечения, инструкции по правильной технике применения препаратов и обеспечение соответствующего последующего ухода. На каждом этапе предлагаются темы для обсуждения, которые касаются клинической ситуации пациентов, их экономических и психологических проблем и их отношения к общению с врачами. Поощряя сотрудничество врача и пациента на всех этапах лечения, эта диалоговая карта может облегчить определение плана лечения, который с наибольшей вероятностью приведет к наилучшему результату. В небольшом исследовании было показано положительное воздействие когнитивно-поведенческой терапии на субъективное качество жизни пациентов с акромегалией, что также может повышать приверженность лечению [58]. С другой стороны, систематический обзор и метаанализ приверженности лечению по данным 771 интервенционного исследования показал, что медицинские работники должны учитывать привычки пациентов при планировании вмешательства [59]. По данным этого метаанализа, поведенческие особенности влияют на приверженность лечению в большей степени, чем на когнитивные воздействия, направленные на изменение знаний и убеждений.

Необходимо учитывать факторы приверженности лечению в программах назначения аналогов соматостатина при акромегалии и использовать опыт различных исследований для повышения приверженности. Врачи, курирующие пациентов с акромегалией, должны владеть информацией о важности и способах определения приверженности медикаментозной терапии, а также о методах ее повышения. Выстраивание эффективных коммуникаций между пациентами и их родственниками, врачами и средним медицинским персоналом оптимизирует весь процесс лечения, улучшает приверженность к нему и позволяет быстрее достигнуть контроля при акромегалии.



Поступила / Received 02.04.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 16.04.2021  
Принята в печать / Accepted 16.04.2021



## Список литературы

- Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):91–95. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
- Truglio-Londrigan M., Slyer J.T., Singleton J.K., Worral P.A. qualitative systematic review of internal and external influences on shared decision-making in all health care settings. *JBI Libr Syst Rev*. 2012;10(58):4633–4646. doi: 10.11124/jbisrir-2012-432.
- Brown M.T., Bussell J., Dutta S., Davis K., Strong S., Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):387–399. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.010.
- Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;4(2):4–12. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12.
- Van Dulmen S., Sluijs E., van Dijk L., de Ridder D., Heerdink R., Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007;7(7):55. doi: 10.1186/1472-6963-7-55.
- Leslie K.H., McCowan C., Pell J.P. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf)*. 2019;41(1):e84–e94. doi: 10.1093/pubmed/fdy088.
- Небиеридзе Д.В., Камышова Т.В., Сафарян А.С., Саргсян В.Д. Приверженность терапии как неотъемлемая часть лечения кардиологических заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):128–132. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-128-132.
- Schneider A.P.H., Gaedke M.A., Garcez A., Barcellos N.T., Paniz V.M.V. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract*. 2018;72(1):e13044. doi: 10.1111/ijcp.13044.
- Chowdhury R., Khan H., Heydon E., Shroufi A., Fahimi S., Moore C. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–2948. doi: 10.1093/eurheartj/ehd295.
- Krass I., Schieback P., Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. 2015;32(6):725–737. doi: 10.1111/dme.12651.
- Hamed-Shahraki S., Eshraghian M.R., Yekaninejad M.S., Nikoobakht M., Rasekhi A., Chen H., Pakpour A. Health-related quality of life and medication adherence in elderly patients with epilepsy. *Neural Neurochir Pol*. 2019;53(2):123–130. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0008.
- Моргунова Т.В., Абусуев С.А., Базоркина А.А., Таова Т.П., Бембеева Л.У., Темиргашева Н.М. и др. *Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: клинические рекомендации*. М.: 2014. 37 с. Режим доступа: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec\\_acromegalia\\_2014.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec_acromegalia_2014.pdf).
- Katznelson L., Laws E.R. Jr, Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
- Colao A., Grasso L.F.S., Giustina A., Melmed S., Chanson P., Pereira A.M., Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):1–17. doi: 10.1038/s41572-019-0071-6.
- Kasuki L., Rocha P.D.S., Lambach E.B., Gadelha M.R. Determinants of morbidity and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(6):630–637. doi: 10.20945/2359-3997000000193.
- Giustina A., Barkan A., Beckers A., Biermasz N., Biller B.M.K., Boguszewski C. et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e937–e946. doi: 10.1210/clinem/dg096.
- Esposito D., Ragnarsson O., Johannsson G., Olsson D.S. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):523–531. doi: 10.1530/EJE-20-0019.
- Gadelha M.R., Kasuki L., Lim D.S.T., Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268–332. doi: 10.1210/er.2018-00115.
- Brue T., Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1–17. doi: 10.1186/s13023-016-0516-x.
- Беляя Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Исаков М.А., Луценко А.С. и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):93–103. doi: 10.14341/probl10333.
- Maione L., Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
- Buchfelder M., Feulner J. Chapter Six - Neurosurgical Treatment of Acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:115–139. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.11.002.
- Buchfelder M., Schläpfer M. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;1(1):76–83. doi: 10.1007/s11102-016-0765-7.
- Araujo-Castro M., Pascual-Corralles E., Martínez-Vaello V., Baonza Saiz G., Quiñones de Silva J., Acitores Cancela A. et al. Predictive model of surgical remission in acromegaly: age, presurgical GH levels and Knosp grade as the best predictors of surgical remission. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(1):183–193. doi: 10.1007/s40618-020-01296-4.
- Kim J.H., Hur K.Y., Lee J.H., Lee J.H., Se Y.B., Kim H.I. et al. Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. *World Neurosurg*. 2017;104:272–278. doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.141.
- Fatemi N., Dusick J.R., de Paiva Neto M.A., Kelly D.F. The endonasal microscopic approach for pituitary adenomas and other parasellar tumors: a 10-year experience. *Neurosurgery*. 2008;63(4 Suppl.):244–256. doi: 10.1227/01.NEU.0000327025.03975.BA.
- Briceno V., Zaidi H.A., Doucette J.A., Onomichi K.B., Alreshidi A., Mekary R.A., Smith T.R. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;39(5):387–398. doi: 10.1080/01616412.2017.1296653.
- Hazer D.B., Işık S., Berker D., Güler S., Güler A., Yücel T., Berker M. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1467–1477. doi: 10.3171/2013.8.JNS13224.
- Li D., Johans S., Martin B., Cobb A., Kim M., Germanwala A.V. Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumors in the United States, 2009 to 2011: Effects of Hospital Volume on Postoperative Complications. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2021;82(2):175–181. doi: 10.1055/s-0040-1701218.
- Bolfi F., Neves A.F., Boguszewski C.L., Nunes-Nogueira V.S. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):59–71. doi: 10.1530/EJE-18-0255.
- Postma M.R., Wolters T.L.C., van den Berg G., van Herwaarden A.E., Muller Kobold A.C., Sluiter W.J. et al. Postoperative use of somatostatin analogs and mortality in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):1–9. doi: 10.1530/EJE-18-0166.
- Старостина Е.Г., Бобров А.Е., Александрова М.М. Виды и распространенность психических расстройств у больных акромегалией. *ПМЖ*. 2017;25(1):18–23. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vidy\\_i\\_rasprostranennosty\\_psihicheskikh\\_rasstroystv\\_u\\_bolnykh\\_akromegaliy/#ixzz6sNY9GFns](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vidy_i_rasprostranennosty_psihicheskikh_rasstroystv_u_bolnykh_akromegaliy/#ixzz6sNY9GFns).
- Fernandez-Lazaro C.I., Garcia-Gonzalez J.M., Adams D.P., Fernandez-Lazaro D., Mielgo-Ayuso J., Caballero-Garcia A. et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):132. doi: 10.1186/s12875-019-1019-3.
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
- Crespo I., Valassi E., Webb S.M. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):185–188. doi: 10.1007/s11102-016-0761-y.
- Webb S.M., Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):106–111. doi: 10.1159/000375451.
- Gatto F., Campana C., Cocchiara F., Corica G., Albertelli M., Boschetti M. et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):365–381. doi: 10.1007/s11154-019-09506-y.
- Giustina A., Chanson P., Kleinberg D., Bronstein M.D., Clemmons D.R., Klibanski A. et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243–248. doi: 10.1038/nrendo.2014.21.
- Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1682. doi: 10.3390/ijms21051682.
- Bevan J.S. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1856–1863. doi: 10.1210/jc.2004-1093.
- Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., Flanagan D., Tabarin A., Prévost G. et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1282–1290. doi: 10.1210/jc.2013-3318.
- Догадин С.А., Дудина М.А., Лобынцева Л.А. Лечение акромегалии октреотидом длительного действия: эффективный контроль активности заболевания и уменьшение объема опухоли. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(4):3–7. doi: 10.14341/probl20125843-7.
- Древаль А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г., Сташук Г.А., Абраменко А.С., Тишенина Р.С. Изменение объема соматотропиномы у больных, получающих лечение Октреотидом-депо. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(4):12–16. doi: 10.14341/probl201460412-16.
- Анциферов М.Б., Пронин В.С., Алексеева Т.М., Дорофеева Л.Г. Опыт ведения Московского регистра больных акромегалией: возможности решения различных терапевтических задач. *Фарматека*. 2013;16(4):42–47. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/rj/archive/article/12676>.
- Бова Е.В., Ткаченко Е.Н., Житин П.В. Акромегалия: диагностика и лечение в Ростове-на-Дону и Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2019;1(1):27–30.

46. Шагун О.В., Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С., Зудаев В.П. Анализ данных регистра больных акромегалией в Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2011;26(4–2):53–56. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17364926>.
47. Иловайская И.А., Молистволова Н.Н., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Арапова С.Д., Астафьева Л.И. и др. Медикаментозное лечение акромегалии: результаты длительного применения сандостатина ЛАР. *Проблемы эндокринологии*. 2006;52(4):34–38. doi: 10.14341/probl200652434-38.
48. Анциферов М.Б., Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Предикторы эффективности медикаментозной терапии акромегалии (по данным Московского регистра). *Фарматека*. 2020;27(4):50–56. doi: 10.18565/pharmateca.2020.4.50-56.
49. Murray R.D., Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2957–2968. doi: 10.1210/jc.2008-0027.
50. Freda P.U., Katznelson L., van der Lely A.J., Reyes C.M., Zhao S., Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4465–4473. doi: 10.1210/jc.2005-0260.
51. Gurel M.H., Han Y., Stevens A.L., Furtado A., Cox D. Treatment adherence and persistence with long-acting somatostatin analog therapy for the treatment of acromegaly: a retrospective analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):22. doi: 10.1186/s40360-017-0124-y.
52. Adelman D., Truong Thanh X.M., Feuille M., Houchard A., Cella D. Evaluation of Nurse Preferences Between the Lanreotide Autogel New Syringe and the Octreotide Long-Acting Release Syringe: An International Simulated-Use Study (PRESTO). *Adv Ther*. 2020;37(4):1608–1619. doi: 10.1007/s12325-020-01255-8.
53. Bevan J.S., Newell-Price J., Wass J.A., Atkin S.L., Bouloux P.M., Chapman J. et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(3):343–349. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03044.x.
54. Salvatori R., Nachtigall L.B., Cook D.M., Bonert V., Molitch M.E., Blethen S., Chang S. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly. *Pituitary*. 2010;13(2):115–122. doi: 10.1007/s11102-009-0207-x.
55. Witek P., Mucha S., Ruchala M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide Autogel treatment in acromegaly. *Endokrynol Pol*. 2016;67(6):572–579. doi: 10.5603/ep.2016.0066.
56. Salvatori R., Woodmansee W.W., Molitch M., Gordon M.B., Lomax K.G. Lanreotide extended-release aqueous-gel formulation, injected by patient, partner or healthcare provider in patients with acromegaly in the United States: 1-year data from the SODA registry. *Pituitary*. 2014;17(1):13–21. doi: 10.1007/s11102-012-0460-2.
57. Plunkett C., Barkan A.L. The care continuum in acromegaly: how patients, nurses, and physicians can collaborate for successful treatment experiences. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1093–1099. doi: 10.2147/PPA.S84887.
58. Kunzler L.S., Naves L.A., Casulari L.A. Cognitive-behavioral therapy improves the quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary*. 2018;21(3):323–333. doi: 10.1007/s11102-018-0887-1.
59. Conn V.S., Ruppert T.M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2017;99:269–276. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.03.008.

## References

1. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Treatment adherence: modern view on a well-known issue. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):91–95. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
2. Truglio-Londrigan M., Slyer J.T., Singleton J.K., Worral P.A. qualitative systematic review of internal and external influences on shared decision-making in all health care settings. *JBI Libr Syst Rev*. 2012;10(58):4633–4646. doi: 10.11124/jbisr-2012-432.
3. Brown M.T., Bussell J., Dutta S., Davis K., Strong S., Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):387–399. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.010.
4. Danilov D.S. Therapeutic collaboration (compliance): Content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;2(4):4–12. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12.
5. Van Dulmen S., Sluijs E., van Dijk L., de Ridder D., Heerdink R., Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007;7(7):55. doi: 10.1186/1472-6963-7-55.
6. Leslie K.H., McCowan C., Pell J.P. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf)*. 2019;41(1):e84–e94. doi: 10.1093/pubmed/fty088.
7. Nebieridze D.V., Kamyshova T.V., Safaryan A.S., Sargsyan V.D. Treatment adherence as an essential element of cardiovascular disorders management. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):128–132. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-128-132.
8. Schneider A.P.H., Gaedke M.Ä., Garcez A., Barcellos N.T., Paniz V.M.V. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract*. 2018;72(1):e13044. doi: 10.1111/ijcp.13044.
9. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., Shroufi A., Fahimi S., Moore C. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–2948. doi: 10.1093/eurheartj/ehd295.
10. Krass I., Schieback P., Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. 2015;32(6):725–737. doi: 10.1111/dme.12651.
11. Hamed-Shahraki S., Eshraghian M.R., Yekaninejad M.S., Nikoobakht M., Rasekhi A., Chen H., Pakpour A. Health-related quality of life and medication adherence in elderly patients with epilepsy. *Neural Neurochir Pol*. 2019;53(2):123–130. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0008.
12. Morugova T.V., Abusuev S.A., Bazorkina A.A., Taova T.P., Bembeeva L.U., Temirdasheva N.M. et al. *Acromegaly: clinical, diagnosis, differential diagnosis, treatment: clinical guidelines*. Moscow; 2014. 37 p. (In Russ.) Available at: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec\\_acromegalia\\_2014.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec_acromegalia_2014.pdf).
13. Katznelson L., Laws E.R., Jr, Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
14. Colao A., Grasso L.F.S., Giustina A., Melmed S., Chanson P., Pereira A.M., Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):1–17. doi: 10.1038/s41572-019-0071-6.
15. Kasuki L., Rocha P.D.S., Lambach E.B., Gadelha M.R. Determinants of morbidity and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(6):630–637. doi: 10.20945/2359-3997000000193.
16. Giustina A., Barkan A., Beckers A., Biermasz N., Biller B.M.K., Boguszewski C. et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e937–e946. doi: 10.1210/clinem/dg096.
17. Esposito D., Ragnarsson O., Johannsson G., Olsson D.S. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):523–531. doi: 10.1530/EJE-20-0019.
18. Gadelha M.R., Kasuki L., Lim D.S.T., Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268–332. doi: 10.1210/er.2018-00115.
19. Brue T., Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1–17. doi: 10.1186/s13023-016-0516-x.
20. Belaya Z.E., Golounina O.O., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A., Isakov M.A., Lutsenko A.S. et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93–103. (In Russ.) doi: 10.14341/probl10333.
21. Maione L., Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
22. Buchfelder M., Feulner J. Chapter Six - Neurosurgical Treatment of Acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:115–139. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.11.002.
23. Buchfelder M., Schlaffer S.M. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;1(1):76–83. doi: 10.1007/s11102-016-0765-7.
24. Araujo-Castro M., Pascual-Corrales E., Martinez-Vaello V., Baonza Saiz G., Quiñones de Silva J., Acitores Cancela A. et al. Predictive model of surgical remission in acromegaly: age, presurgical GH levels and Knosp grade as the best predictors of surgical remission. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(1):183–193. doi: 10.1007/s40618-020-01296-4.
25. Kim J.H., Hur K.Y., Lee J.H., Se Y.B., Kim H.I. et al. Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. *World Neurosurg*. 2017;104:272–278. doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.141.
26. Fatemi N., Dusick J.R., de Paiva Neto M.A., Kelly D.F. The endonasal microscopic approach for pituitary adenomas and other parasellar tumors: a 10-year experience. *Neurosurgery*. 2008;63(4 Suppl.):244–256. doi: 10.1227/01.NEU.0000327025.03975.BA.
27. Briceño V., Zaidi H.A., Doucette J.A., Onomichi K.B., Alreshidi A., Mekary R.A., Smith T.R. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neural Res*. 2017;39(5):387–398. doi: 10.1080/01616412.2017.1296653.
28. Hazer D.B., Işık S., Berker D., Güler A., Güler A., Yücel T., Berker M. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1467–1477. doi: 10.3171/2013.8.JNS13224.

29. Li D., Johans S., Martin B., Cobb A., Kim M., Germanwala A.V. Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumors in the United States, 2009 to 2011: Effects of Hospital Volume on Postoperative Complications. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2021;82(2):175–181. doi: 10.1055/s-0040-1701218.
30. Bolfi F., Neves A.F., Boguszewski C.L., Nunes-Nogueira V.S. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):59–71. doi: 10.1530/EJE-18-0255.
31. Postma M.R., Wolters T.L.C., van den Berg G., van Herwaarden A.E., Muller Kobold A.C., Sluiter W.J. et al. Postoperative use of somatostatin analogs and mortality in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):1–9. doi: 10.1530/EJE-18-0166.
32. Starostina E.G., Bobrov A.E., Alexandrova M.M. Types and prevalence of mental disorders in patients with acromegaly. *RMGH = RMI*. 2017;(1):18–23. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vidy\\_i\\_rasprostranennosty\\_psihicheskikh\\_rastroystv\\_u\\_bolnykh\\_akromegaliy/#ixzz6sNY9GFns](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vidy_i_rasprostranennosty_psihicheskikh_rastroystv_u_bolnykh_akromegaliy/#ixzz6sNY9GFns).
33. Fernandez-Lazaro C.I., García-González J.M., Adams D.P., Fernandez-Lazaro D., Mielgo-Ayuso J., Caballero-García A. et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):132. doi: 10.1186/s12875-019-1019-3.
34. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67–74. doi: 10.1097/00006560-198601000-00007.
35. Crespo I., Valassi E., Webb S.M. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):185–188. doi: 10.1007/s11102-016-0761-y.
36. Webb S.M., Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):106–111. doi: 10.1159/000375451.
37. Gatto F., Campana C., Cocchiara F., Corica G., Albertelli M., Boschetti M. et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):365–381. doi: 10.1007/s11154-019-09506-y.
38. Giustina A., Chanson P., Kleinberg D., Bronstein M.D., Clemmons D.R., Klibanski A. et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243–248. doi: 10.1038/nrendo.2014.21.
39. Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1682. doi: 10.3390/ijms21051682.
40. Bevan J.S. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1856–1865. doi: 10.1210/jc.2004-1093.
41. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., Flanagan D., Tabarin A., Prévost G. et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1282–1290. doi: 10.1210/jc.2013-3318.
42. Dogadin S.A., Dudina M.A., Lobytseva L.A. The treatment of acromegaly with long-acting octreotide: the effective control of disease activity and decrease of the tumour volume. *Problemy Ehndokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2012;58(4):3–7. (In Russ.) doi: 10.14341/probl20125843-7.
43. Dreval A.V., Ilovayskaya I.A., Pokramovich Yu.G., Stashuk G.A., Abramenko A.S., Tishenina R.S. Change of volume somatotropinoma in patients received Octreotide-depot. *Problemy Ehndokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):12–16. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201460412-16.
44. Anciferov M.B., Pronin V.S., Alekseeva T.M., Dorofeeva L.G. Experience of maintenance of moscow register of patients with acromegaly: potentials for the solution of various therapeutic problems. *Farmateka*. 2013;(16):42–47. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/12676>.
45. Bova E., Tkachenko E., Zhitin P. Acromegaly: diagnostic and treatment in growth in the Rostov Region. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia*. 2019;1(65):27–30. (In Russ.).
46. Shagun O.V., Khamnueva L.Yu., Andreeva L.S., Zudaev V.P. The analysis of the register of patients with acromegaly in Irkutsk region. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (g. Tomsk) = Siberian Medicine Journal (Tomsk)*. 2011;26(4–2):53–56. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17364926>.
47. Ilovaiskaya I.A., Molivosbvova N.N., Marova Y.I., Dzeranova L.K., Arapova S.D., Astafyeva L.I. et al. Drug treatment for acromegaly: results of long-term use of Sandostatin LAR. *Problemy Ehndokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2006;52(4):34–38. (In Russ.) doi: 10.14341/probl200652434-38.
48. Anciferov M.B., Pronin E.V., Alekseeva T.M., Pronin V.S. Predictors of the effectiveness of drug therapy of acromegaly (according to the Moscow register). *Farmateka*. 2020;27(4):50–56. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2020.4.50-56.
49. Murray R.D., Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2957–2968. doi: 10.1210/jc.2008-0027.
50. Freda P.U., Katznelson L., van der Lely A.J., Reyes C.M., Zhao S., Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4465–4473. doi: 10.1210/jc.2005-0260.
51. Gurel M.H., Han Y., Stevens A.L., Furtado A., Cox D. Treatment adherence and persistence with long-acting somatostatin analog therapy for the treatment of acromegaly: a retrospective analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):22. doi: 10.1186/s40360-017-0124-y.
52. Adelman D., Truong Thanh X.M., Feuilly M., Houchard A., Cella D. Evaluation of Nurse Preferences Between the Lanreotide Autogel New Syringe and the Octreotide Long-Acting Release Syringe: An International Simulated-Use Study (PRESTO). *Adv Ther*. 2020;37(4):1608–1619. doi: 10.1007/s12325-020-01255-8.
53. Bevan J.S., Newell-Price J., Wass J.A., Atkin S.L., Bouloux P.M., Chapman J. et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(3):343–349. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03044.x.
54. Salvatori R., Nachtigall L.B., Cook D.M., Bonert V., Molitch M.E., Blethen S., Chang S. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly. *Pituitary*. 2010;13(2):115–122. doi: 10.1007/s11102-009-0207-x.
55. Witek P., Mucha S., Ruchala M. Patient satisfaction and preferences of lanreotide Autogel treatment in acromegaly. *Endokrynol Pol*. 2016;67(6):572–579. doi: 10.5603/ep.2016.0066.
56. Salvatori R., Woodmansee W.W., Molitch M., Gordon M.B., Lomax K.G. Lanreotide extended-release aqueous-gel formulation, injected by patient, partner or healthcare provider in patients with acromegaly in the United States: 1-year data from the SODA registry. *Pituitary*. 2014;17(1):13–21. doi: 10.1007/s11102-012-0460-2.
57. Plunkett C., Barkan A.L. The care continuum in acromegaly: how patients, nurses, and physicians can collaborate for successful treatment experiences. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1093–1099. doi: 10.2147/PPA.S84887.
58. Kunzler L.S., Naves L.A., Casulari L.A. Cognitive-behavioral therapy improves the quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary*. 2018;21(3):323–333. doi: 10.1007/s11102-018-0887-1.
59. Conn V.S., Ruppar T.M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2017;99:269–276. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.03.008.

## Информация об авторе:

**Иловайская Ирэна Адольфовна**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; irena.ilov@yandex.ru

## Information about the author:

**Irena A. Ilovayskaya**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Lead Research Associate, Department of Therapeutic Endocrinology, Professor of Special Endocrinology Module, Department of Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; irena.ilov@yandex.ru