МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*Проф. д-р **М. Боянов**, дмн, гл. редактор*
*Проф. д-р **Цв. Танкова**, дмн, Доц. д-р **И. Цинликов**, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLIV **2015** **Брой 2**

Някои други симптоми, които се срещат по-рядко, но могат да насочат към диагнозата ME/CFS (SEID), са: гастроинтестинални оплаквания, генитоуринарни нарушения, възпаление на гърлото, болезнени или напрегнати аксиларни или шийни лимфни възли, повишена чувствителност към външни стимули – храни, лекарства, химикали.

В заключение, диагностичният алгоритъм за поставяне на диагнозата ME/CFS (SEID) налага да са налични: значимо намаление на функционалния капацитет на индивида, което продължава поне 6 месеца; умора след натоварване и неободряващ сън като най-чести и най-характерни оплаквания и пациентът да страда от нарушение в когницията, най-вече забавеност на мисълта, или да не понася изправения стоеж. Важно условие за поставяне на диагнозата е и тези оплаквания да се проявяват поне през половината от периода, за който се снема анамнезата (който е не по-кратък от 6 месеца).

М. Ванкова

ПРЕПОРЪКИ НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ АКРОМЕГАЛИЯ

Katznelson, L. et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **99**, 2014, № 11, 3933-3951.

Тези препоръки обясняват как се доказва и лекува заболяването акромегалия.

I ЧАСТ

Препоръките в резюме

Диагностика

При пациенти с типична клинична картина се изследва нивото на инсулиноподобния растежен фактор-1 (IGF-1) (1,+++). Най-типично е уголемяването на крайниците и загрубяването на лицевите черти (поради задебеляване на костите на черепа, челюстта, носа, супраорбиталните ръбове, ушните миди). Това изследване може да бъде направено и при липса на типичните за акромегалията външни изяви, ако е налице едно от следните

придружаващи заболявания – обструктивна сънна апнея, захарен диабет тип 2, инвалидизиращ артрит, синдром на карпалния тунел, хиперхидроза (обилно изпотяване) или хипертонична болест (2,++). Нивото на IGF-1 трябва да се изследва и при всички пациенти с обективни данни за туморна маса в хипофизата (1,+++). Не може да се разчита на нивото на растежния хормон (РХ), измерено случайно (1,+++). При висок IGF-1, диагнозата се потвърждава с установяване на липса на потискане на РХ < 1 μg/L в хода на оралния глюкозотолерантен тест (1,+++). След лабораторното потвърждение задължително се прави и образно изследване (1,++++). Метод на избор е магнитнорезонансната томография, а при контраиндикации за нея на второ място е компютърната томография (2,++). Ако на образното изследване се вижда, че туморът притиска хиазма оптикум, се провежда изходна периметрия (2,+++).

Придружаващи заболявания и смъртност

Следните заболявания често съпътстват акромегалията и трябва да бъдат активно търсени: хипертония, захарен диабет, сърдечно-съдови заболявания, остеоартрит и сънна апнея (2,++). Пациентите се нуждаят от дългосрочно лечение и проследяване на тези заболявания. При поставяне на диагнозата акромегалия, е добре да се направи и колоноскопия с цел скрининг за неоплазия на дебелото черво (2,++). Ехографско изследване на щитовидната жлеза се извършва при наличие на палпируеми възли (2,++). Задължително се правят хормонални изследвания за установяване на хипопитуитаризъм. Лечението на хормоналния дефицит е заместително (1,+++).

Цел на лечението

Целта на лечението на акромегалията е да се поддържа нормално за възрастта ниво на IGF-1 (2,++). Като маркер за добре контролирано заболяване може да се използва и случайно измереното ниво на РХ < 1 μg/L (2,+). Би било добре проследяването на един пациент да се извършва в една и съща лаборатория (по-точно да се използват едни и същи китове за определяне на РХ и IGF-1) (2,++).

Методи на лечение

Средство на първи избор е транссфеноидалната аденомектомия (1,+++). При данни за резидуална формация в села турцика се обсъжда необходимостта от втора операция (2,++). Не се налага специфична подготовка преди операцията (2,++). Изключение правят пациентите със значително задебеляване на фаринкса и сънна апнея или със сърдечна недостатъчност, при които преди операцията може да се приложи лиганд на соматостатиновия рецептор с цел намаляване на оперативния риск (2,+). При пациенти с параселарно разрастване на тумора, при които радикалното му отстраняване не е възможно, може да се направи само оперативно отбременяване с цел по-добър отговор към лекарствената терапия (2,++).

Постоперативно проследяване

Три месеца след операцията отново се изследва IGF-1, като този път допълнително се изследва и нивото на PX, определено случайно. При стойност на PX > 1 μg/L, се провежда глюкозно обременяване с проследяване на спада на PX в хода на теста (2,+++). Три месеца след операцията се провежда контролна магнитнорезонансна томография (МРТ)(1,+++). При противопоказания или липса на достъп до този метод, се провежда компютърна томография (2,++).

Лекарствена терапия

Медикаментозно лечение се започва при всички пациенти, при които след операцията има данни за персистиращо заболяване (1,++++). При умерено до тежко проявени признаци и симптоми на хормонален излишък, и при липса на обемно притискане от тумора, най-подходящо е адювантното лечение с лиганди на соматостатиновия рецептор (*соматостатинови аналози*) или с pegvisomant (*анатагонист на рецептора за растежния хормон*) (2,++). При пациенти, които имат само леко повишен IGF-1 и дискретна клинична изява, може да се предпочете *допаминов агонист*, обикновено cabergoline (2,++). Във връзка със страничните ефекти на различните групи медикаменти трябва да се има предвид следното. При лечение с лиганд на соматостатиновия рецеп-

тор (octreotide, lanreotide) пациентите подлежат на ултразвуково изследване на коремни органи само ако съобщят оплаквания, насочващи към жлъчнокаменна болест (2,++). На безсимптомните пациенти скрининг за жлъчнокаменна болест не се прави рутинно (2,++). Пациентите, които се лекуват с pegvisomant, подлежат на периодичен контрол на туморния размер (с МРТ) (2,++). Необходимо е проследяване и на чернодробната функция – измерване на трансаминазите всеки месец първите 6 месеца от лечението, след което през 6 месеца. Лечението се спира при повишаване на трансаминазите над 3 пъти над горната референтна граница (2,++). При недостатъчен отговор на лечението със соматостатинов аналог следващата стъпка е към него да се добави pegvisomant или cabergoline (2,++).

Дотук е ясно, че лекарствената терапия обикновено е спомагателно лечение при непълен ефект от оперативното, и освен като предоперативна подготовка при по-усложнените пациенти, в останалите случаи е втора линия на поведение. При твърде прогресирало заболяване обаче медикаментозното лечение става първо средство на избор. Както при необходимост от предоперативна подготовка, и тук се използват на първо място соматостатинови аналози (2,+++).

Лъчелечение

Лъчелечението намира приложение при тези пациенти, при които оперативното и медикаментозното лечение са имали непълен ефект (2,++). Стереотаксичната лъчетерапия има редица предимства пред конвенционалната, но все още не е повсеместно разпространена, а може да се окаже и по-малко подходяща, например при голям остатъчен тумор (2,++). Ефектът от лечението се оценява по нивата на PX/IGF-1, проследявани ежегодно (1,+++). След завършване на лъчелечението се налага ежегодно да се прави пълна хормонална оценка с цел установяване на късни последици от това лечение като хипопитуитаризъм (1,++++).

Бременност

При желание за бременност два месеца преди концепция се налага спиране на лечението с дългодействащите лиганди на

соматостатиновия рецептор и на pegvisomant и замяната им със соматостатинов аналог с кратко действие octreotide до постигане на бременност (2,++). По време на бременността медикаментите за лечение на акромегалията се спират. Те се прилагат само извънредно – за контрол на туморния растеж и главоболието (1,++). Проследяването се извършва посредством периодична периметрия (само при макроаденом) (2,+++). Нивата на РХ/IGF-1 не могат да бъдат ориентир по време на бременност и не се проследяват в този период (2,+++).

II ЧАСТ

Научна обосновка (патофизиология) и разяснителни бележки за практиката

Над 95% от пациентите с акромегалия имат хипофизарен аденом, секретиращ РХ. РХ се синтезира и съхранява в соматотрофните клетки в отговор на хипоталамичния стимулиращ фактор РХРХ (рилийзинг хормон на растежния хормон). Производството на РХ се потиска главно от хормона соматостатин, който упражнява ефекта си чрез соматостатиновите рецептори (съществуват пет подтипа), най-вече посредством соматостатиновия рецептор подтип 2 (SST2). В характерната негативна обратна връзка се включват и други фактори – IGF-1, кортикостероидите и някои паракринни растежни фактори. Аденомите, секретиращи РХ, биват слабо и гъсто гранулирани соматотрофни тумори. Слабо гранулираните тумори са по-чести при по-младите пациенти. Те са по-агресивни. Гъсто гранулираните са по-малки по размер и биологично по-активни. По-редки са смесените аденоми (мамосоматотрофни тумори), които секретират едновременно РХ и пролактин. В под 5 % от случаите се касае за свръхсекреция на РХРХ от тумор в хипоталамуса или от невроендокринен тумор (с произход от белия дроб или панкреаса), който става причина за хиперплазия на соматотрофните клетки в хипофизата и изява на акромегалия. В общия случай акромегалията е придобито състояние, дължащо се на нововъзникнала мутация в една клетка, причиняваща появата на моноклонален доброкачествен аденом. В редки случаи става дума за наследствено заболяване – тук спадат множествената ендокринна неоплазия тип 1, комплексът на Car-

ney и синдромът на McCune-Albright. При някои фамилни форми на акромегалия туморът има по-агресивно поведение.

Измерването на IGF-1 е най-достоверният маркер при скрининг за акромегалия. Налице е логаритмична линейна зависимост между IGF-1 и РХ. Полуживотът на IGF-1 е 15 часа и серумните му нива са относително стабилни. Поради свързването му с IGF-1-свързващи протеини полуживотът му значително се удължава. Ето защо нормалното му ниво изключва диагнозата акромегалия, а повишеното може в малка част от случаите да даде фалшиво положителен отговор, например при бременност и в края на пубертета. Нивото на IGF-1 може да бъде фалшиво повишено, нормално или понижено при чернодробна и бъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм, недохранване, тежка инфекция и при зле контролиран захарен диабет. Оралните естрогенови препарати потискат отговора на черния дроб към растежния хормон с резултат по-ниско ниво на измерения IGF-1. Намирането на повишен IGF-1 при нормална стойност на РХ може да не е лабораторен феномен, а проява на ранен етап от заболяването. Обичайно нивото на IGF-1 спада с напредване на възрастта, като спадът започва след завършването на пубертета. Следователно при определяне на IGF-1 се налага използването на възрастовоспецифични референтни граници, приложими към съответния лабораторен метод. Установена е значима разлика между различните лабораторни методи – в 23 различни лаборатории след единично измерване на IGF-1, диагнозата акромегалия е неправилно изключена при 30 % от случаите.

Единичното измерване на РХ не се препоръчва като първа стъпка при поставяне на диагнозата поради две основни причини – недостоверни лабораторни резултати и присъщото за РХ епизодично повишаване както при здрави, така и при хора с питуитарен аденом. Спад на РХ < 1 μg/L на 2-я час в хода на орален глюкозотолерантен тест със 75 g глюкоза изключва диагнозата акромегалия. Напредналата възраст, женският пол, затлъстяването и наднорменото телесно тегло могат да станат причина за недостатъчно потискане на РХ < 1 μg/L на 2-я час. Все още не са разработени референтни граници, съобразени с тези особености. Изключването на диагнозата е сигурно при потискане на РХ < 0,4

μg/L на 2-я час. Много методи не са достатъчно точни при определянето на нива на РХ под 1 μg/L и затова в препоръките все още се приема по-високата изключваща стойност. Важна особеност е, че тестът е валиден само ако в хода на обременяването е постигната хипергликемия.

След поставяне на лабораторната диагноза следва туморът да бъде визуализиран с МРТ. Въпреки че при 77% от случаите се установява макроаденом, препоръчително е хипофизата да се представи от разрези по 2 mm, за да не се пропуснат микроаденомите. Макар и рядко, случва се биохимично потвърдената акромегалия да се съчетава с нормално представена хипофиза на образното изследване. Тук вариантите са няколко – микроскопичен тумор на хипофизата, който не може да се визуализира с МРТ или ектопична болест (хормонална продукция извън хипофизата). Допълнителните изследвания – измерване на РХРХ, сцинтиграфия с октреотид за търсене на гъсто разположени соматостатинови рецептори и други образни изследвания на гръден кош и абдомен, могат да бъдат полезни при търсенето на ектопична форма на акромегалия.

Притискането на зрителния нерв определя неотложността на състоянието и избора на лечебен метод. Периметрията може да ни ориентира доколко туморът притиска оптичната хиазма. Разрастването на тумора в посока към кавернозния синус води до притискане на други черепномозъчни нерви със съответната симптоматика – диплопия, замъглено зрение, сетивни промени.

Смъртността при пациентите с акромегалия е около 2 пъти по-висока, сравнено с общата популация. Това може да се отдаде на многото придружаващи заболявания, потенцирани от излишъка на хормони – артериална хипертония, дислипидемия, хипертрофична кардиомиопатия, сънна апнея, захарен диабет тип 2. Излишъкът на РХ потенцира изявата на инсулинова резистентност, водеща до нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет при 15-38% от пациентите. Хипертонията е от диастолен тип и възниква при 33-46% от засегнатите. Дори при рано поставена диагноза и навременно лечение на акромегалията, веднъж възникнала, хипертонията не показва склонност към излекуване. Клапните промени в резултат на развилата се кардиомиопатия

също остават трайни. Типични са аортната и митралната клапна инсуфициенция. Дислипидемията се представя с повишени триглицериди, липопротеин (а) и LDL холестерол. Тъй като сърдечносъдовата и мозъчносъдовата болест са основните причини за повисоката смъртност при пациентите с акромегалия, всички състояния, които ги влошават, следва да бъдат лекувани.

Синдромът на сънна апнея е чест – при активно заболяване достига честота от 69%, а при добър контрол на заболяването спада до 40%. Тя е от обструктивен тип и се дължи на задебеляване на меките тъкани и оток на езика, фаринкса и горните дихателни пътища. По-рядко механизмът за възникването ù е централен.

И ако засега се отхвърля необходимостта от изходна ехокардиография, то провеждането на колоноскопия при доказване на акромегалията, изглежда, е обосновано – дебелочревна неоплазия се намира при 19,3% от пациентите под 40-годишна възраст, сравнено с 4,4% от изследваните контроли. Повторна колоноскопия се провежда през 5 години, ако персистира повишен IGF-1 или ако е намерена полипоза при изходното изследване, или през 10 години, ако IGF-1 е трайно нормализиран след лечението и полипоза не е открита при началната колоноскопия.

При акромегалия обемът на щитовидната жлеза се увеличава, а образуването на възли зачестява. Установена е корелация между продължителността на заболяването и броя на палпируемите възли. В големи проучвания е установено, че 54% от пациентите с акромегалия имат възли в щитовидната жлеза (от които 25% са токсични), 18-20% – дифузна гуша, а при 1,2-7,2% се установява папиларен карцином с диаметър над 1 cm. Ракът на щитовидната жлеза е сред честите неоплазии при пациентите с акромегалия.

Главоболието е чест симптом (55%) и може да се дължи както на туморния растеж, така и на самия излишък на РХ. Профузно изпотяване и себорея имат 80% от пациентите. Мускулноскелетните промени водят до развитие на артропатия, която персистира при 77% от лицата и след постигане на биохимична ремисия на болестта. Късното започване на лечение на акромегалията предопределя по-голямата вероятност за необходимостта

от физикална терапия, обезболяване и поставяне на изкуствени стави в бъдеще. Всъщност често се налага максилофасциална реконструкция поради разрастването на горната и долната челюст, водещо до болезнена оклузия. Операцията трябва да се извърши при постигната биохимична ремисия (стабилни нива на PX и IGF-1). Фрактурният риск при акромегалия е повишен поради съпътстващия хипогонадизъм. Ето защо прешлените фрактури са чести дори при нормална костна минерална плътност. С времето тя също намалява, така че е важно дефицитът на полови стероиди да бъде заместен своевременно. Развива се и периферна невропатия от сетивен тип, засягаща ръцете и краката. При 20-64% от пациентите се развива синдром на карпалния тунел. Психологичният аспект на промяната във външния вид и влошеното качество на живот не бива да бъде подминаван. Част от пациентите развиват тревожност или депресия.

Подходът към лечението на пациентите с акромегалия е индивидуален, но има някои най-общи правила. Всички пациенти са кандидати за оперативно лечение, освен ако няма противопоказания за него. Пълно излекуване има при над 85%, ако се касае за микроаденом, 40-50% – при макроаденом. При частично излекуване след операцията се добавят лекарства – един препарат от трите използвани групи – соматостатинов аналог (най-често), допаминов агонист (при леко остатъчно заболяване) или pegvisomant. При непълен ефект от лечението се добавя втори медикамент от друга група; при липса на ефект от избраната монотерапия, медикаментът се заменя с друг от друга група. Авторите обсъждат, че при непълен ефект на първата операция, може да последва втора, стига хирургът да е опитен и туморът да не навлиза в кавернозния синус. Това тяхно становище се базира на едно малко проучване, в което 57% от повторно оперираните (от общо 14 пациенти), постигат пълно излекуване. Част от пациентите, при които се установи инвазивно заболяване, са подходящи кандидати за отбременяваща оперативна намеса. Смята се, че това може да подобри отговора към медикаментозната терапия след това. Лъчетерапията е последно средство на избор и може да се приложи по всяко време, щом има данни за остатъчен тумор. При трайно излекуван пациент проследяването продължава

ежегодно с измерване на IGF-1 и РХ, по преценка на лекаря се провежда и обременяване с глюкоза, а МРТ се налага само при поява на оплаквания или отклонения от лабораторните маркери.

Постоперативно първият контрол е след 12 седмици. По принцип РХ може да се измери и на първия ден след операцията, но целта на изчакването е да се избегнат фалшиво положителни резултати, свързани с периоперативния стрес. Стойност на РХ под 0,4 μg/L се означава като „оперативно излекуване", а под 1 μg/L – за „контрол" на заболяването. Контролната МРТ също се планира след 12 седмици. Ако изходно пациентът е имал отклонения в периметрията, тя също трябва да се повтори. При някои пациенти зрението продължава да се подобрява една година след операцията.

При данни за персистиращо заболяване след операцията се пристъпва към адювантна медикаментозна терапия. При активна хормонална продукция или изразена клинична картина, но без клиника на притискане от тумора, се започва лечение или с лиганд на соматостатиновия рецептор (соматостатинов аналог), или с pegvisomant. При леки лабораторни отклонения и лека симптоматика се започва с допаминов агонист.

Соматостатинови аналози

В момента има два еднакво ефективни дългодействащи препарата – octreotide LAR за вътремускулно приложение и lanreotide depot/autogel за дълбоко подкожно приложение. Обичайно се прилагат един път месечно. Началната доза на octreotide LAR е 20 mg месечно, с титриране на дозата надолу или нагоре на всеки 3-6 месеца до месечна доза 10 или до 40 mg. Началната доза на lanreotide depot/autogel е 90 mg месечно, с титриране до 60 или 120 mg месечно. В зависимост от биохимичния отговор към лекарството, дозата от 120 mg може да се прилага и на 8-седмични интервали. Бързодействащият препарат за подкожно приложение octreotide също е наличен на пазара. След започване на лечението със соматостатинов аналог първият контрол на IGF-1 и РХ се прави след 12 седмици, точно преди поредната инжекция. Провеждането на орален глюкозотолерансен тест с измер-

ване на РХ на фона на соматостатинов аналог не се смята за полезен ориентир за ефекта от терапията.

Предвиждането на ефекта от терапията може да стане индиректно, на базата на хистологичния резултат – гъсто гранулираните тумори са по-склонни да отговорят на лечението. Много по-често обаче туморите са слабо гранулирани. Рядко се прави директно изследване на тъканта за експресия на достатъчно соматостатинови рецептори тип 2. Не се препоръчва ефектът от лечението да се определя с измерване на РХ веднага след инжектиране на медикамента. Не се смята за полезен ориентир и провеждането на сцинтиграфия с октреотид след инжекцията. Един относителен индиректен предвестник за очакван положителен ефект от медикамента са по-ниските изходни стойности на РХ и IGF-1 преди лечението.

Отговорът към терапията със соматостатиновите аналози се отчита клинично – подобряват се оплакванията от главоболие, болки в ставите, изпотяване и оточност на меките тъкани. IGF-1 се нормализира при 17-35% от пациентите. При 59% от лекуваните обемът на тумора намалява с повече от 50%. Свиването на тумора корелира с нормализирането на хормоните. Има съобщения, че прилагането на по-високи от максималните месечни дози дългодействащи препарати (60 mg octreotide LAR; 180 mg lanreotide autogel) може да подобри ефикасността им. Обратното, пациентите, които отговарят добре на най-ниските месечни дози, могат да ги получават и през по-големи интервали от време. Някои по-чести странични ефекти включват коремни спазми, флатуленция, диария, дразнене и болка на инжекционното място. Те отслабват с времето. По-рядко се наблюдава косопад, който е обратим, и много рядко – алопеция. При 25% се появяват жлъчни камъни, но само при 4% се установяват лабораторни изменения като при холестаза. Жлъчнокаменна криза или симптоми на обструкция могат да се провокират при спиране на лечението със соматостатинов аналог. Соматостатиновите аналози инхибират освен РХ, инсулиновата и глюкагоновата секреция, така че кръвнозахарният контрол обичайно се подобрява, но може и да се влоши.

Pasireotide е нов медикамент от групата на соматостатиновите аналози. Той има потенциала да се свързва с повече соматостатинови рецептори и доказано нормализира IGF-1 при 35% от пациентите във фаза 3 на клиничното си изпитване. Различава се от останалите препарати по това, че повишава кръвната захар при 57% от лекуваните. Останалите странични ефекти на медикамента са известните за цялата група. В момента се проучва и перорална форма на препарата octreotide.

Pegvisomant е антагонист на рецептора за човешкия РХ. Той се конкурира с ендогенния РХ за свързване с неговия рецептор. Като резултат нивото на РХ в кръвта остава повишено, а IGF-1 спада. Лекарството не повлиява усилената секреция на РХ, характерна за акромегалията, и туморът може да нарасне в хода на лечението. Това се наблюдава при 3-5% от пациентите и може да е резултат от естествения ход на болестта. Въпреки това се налага задължително провеждане на контролни МРТ на 6-ия и 12-ия месец от началото на лечението. При липса на нарастване на тумора през първата година МРТ се назначава веднъж годишно. Ако туморът приближава оптичната хиазма, по-добре е да се избере препарат от друга терапевтична група.

Както се подразбира, нивото на РХ не може да се използва като ориентир за ефекта от лечението, нито самостоятелно, нито в хода на орален глюкозотолерантен тест. Pegvisomant се прилага подкожно в дневна доза 10, 15 или 20 mg. В проучванията се установява дозозависимо понижаване на IGF-1, като нормализиране на показателя се отчита при 95% от лекуваните с pegvisomant в дози до 40 mg дневно. В скорошно проучване, включващо 1288 пациенти, контрол на заболяването се постига само при 63%. Тези несъответствия вероятно не са резултат на по-ниска ефективност на препарата, а по-скоро отразяват успеваемостта в „реалния живот". Лошото съучастие на пациента и неправилното титриране на дозите водят до по-лоши крайни резултати. По-нови проучвания отчитат ефект и от прилагането на препарата един или два пъти седмично, въпреки че това обичайно е схемата, в която той се комбинира със соматостатинов аналог. Трябва да се отбележи, че медикаментът е подходящ за пациенти със захарен диабет поради благоприятния му ефект върху

кръвнозахарния контрол. В мястото на инжектиране може да се появи обратима липохипертрофия или липоатрофия.

По време на лечението с pegvisomant задължително се проследяват чернодробните ензими. Те се повишават при 2,5-9% от лекуваните. При покачване на трансаминазите 3 пъти над горната референтна граница препаратът се спира.

Допаминови агонисти

Тази група медикаменти имат сравнително слаб ефект при акромегалия, който отслабва и с времето. Използва се предимно cabergoline, като умерените седмични дози ≤ 2.0 mg не се свързват с повишен риск от засягане на сърдечните клапи. При прилагане на по-високи дози, може да е уместна направата на изходна ехокардиография, но ясни правила за интервали на проследяване тук не са посочени. Медикаментът е подходящ при пациенти с много леки биохимични отклонения, със или без съпътстваща хиперпролактинемия. Някои странични ефекти включват умора, ортостатизъм, главоболие, гастроинтестинални оплаквания.

Комбинирана медикаментозна терапия

Комбинирането на няколко медикамента може да подобри ефикасността на лечението, да намали страничните ефекти на препаратите спрямо приложението им като монотерапия, да доведе до намаляване на еднократната доза и интервала на приемането/поставянето ù. Следователно съучастието на пациента също се подобрява.

При непълен отговор към лечението със соматостатинов аналог, може да се добави pegvisomant или cabergoline.

Соматостатинов аналог + pegvisomant. Добавянето на pegvisomant един или два пъти седмично в средна доза 60 mg (20-200 mg) води до нормализиране на IGF-1 при 95% от лекуваните. Контролът на туморния размер и качеството на живот на пациента се подобряват. Комбинираната терапия обаче повишава токсичността върху черния дроб – трансаминазите се повишават при 27% от лекуваните, сравнено с 9%, ако соматостатиновият аналог се прилага като монотерапия.

Соматостатинов аналог + cabergoline. Добавянето на cabergoline довежда до нормализиране на IGF-1 при 42-60% от пациентите, които преди това не са постигали биохимичен контрол на заболяването.

Pegvisomant + cabergoline. В едно проспективно проучване при 24 пациенти с акромегалия, cabergoline в дневна доза 0,5 mg довел до нормализиране на IGF-1 само при 11% от лекуваните, докато добавянето на pegvisomant в дневна доза 10 mg е довело до повишаване на този процент на 68%. Следователно при някои пациенти тази комбинация също може да бъде обмислена.

При иноперабилни пациенти на първо място в съображение идва терапията със соматостатинов аналог поради доказаната си ефективност в намаляване на туморния размер. При липса на поносимост или финансови пречки пред лечението, последна линия на лечение е лъчетерапията. Един от нейните плюсове е, че е възможно в един момент пациентът да няма нужда от медикаментозна терапия, т.е. да настъпи трайно излекуване. Тъй като този резултат може да отнеме много време, се препоръчва през 1-3 месеца (в зависимост от прилагания медикамент) да се спира терапията и да се проверяват нивата на IGF-1 и на PX на чист фон. Също така веднъж годишно трябва да се прави оценка и на останалите ендокринни оси, тъй като честотата на пострадиационния хипопитуитаризъм достига 50% през първите 5-10 години и рискът се повишава с времето.

М. Ванкова