

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И
ГЕРОНТОЛОГИЯ

Д-р Силвия Живкова Въндева-Кълвачева

АКРОМЕГАЛИЯ – СЪЗДАВАНЕ НА КЛИНИЧНА БАЗА
ДАНИИ И ОЦЕНКА НА НЯКОИ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ
ПОКАЗАТЕЛИ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен «доктор»

по научна специалност 03.01.16 – ендокринология

Научен ръководител: Проф. Д-р Сабина Захариева, дмн
Annamaria Colao, MD, PhD, Professore di Endocrinologia,
Responsabile di Area Funzionale Complessa di Patologia
Neuroendocrina, Universita Federico II di Napoli

Научно жури:

Проф. Д-р Мария Орбецова, дм – рецензия
Доц. Д-р Димитър Чаръкчиев, дм – рецензия
Проф. Д-р Сабина Захариева, дмн – становище
Проф. Д-р Жулиета Геренова, дм – становище
Доц. Д-р Недялка Овчарова, дм – становище

София, 2015

Дисертационният труд е с обем 141 стандартни машинописни страници и е онагледен с 23 таблици и 14 фигури. Библиографската справка съдържа 269 литературни източници.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Учебно-научния съвет към Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология, Медицински Университет – София, състоял се на 09.01.2015 год.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на открито заседание пред научно жури, назначено от ректора на Медицински Университет – София на 06.04.2015 год. от 13.00 часа в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев” 11 етаж - Учебна зала

Материалите по защитата са публикувани в сайта на Медицински Университет - София.

Съдържание	стр.
Използвани съкращения	4
Въведение	5
Цел и задачи	6
Материал и методи	7
Резултати	18
Обсъждане	41
Изводи	52
Приноси на дисертацията	54
Публикации във връзка с дисертационния труд	55
Участия в медицински форуми, свързани с дисертацията	56
Научни проекти, свързани с дисертацията	57
Благодарности	58

Най-често използвани съкращения:

АН – артериално налягане

АХ – артериална хипертония

ДА – допаминови агонисти

ЗД – захарен диабет

КТ – компютърна томография

МИ – миокарден инфаркт

ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест

РАРХ – рецепторен антагонист на растежния хормон

РХ – растежен хормон

СА – соматостатинови аналози

СКС – стандартизиран коефициент на смъртност

СН – сърдечна недостатъчност

ЯМР – адрено-магнитен резонанс

AcroQoL – качество на живот при акромегалия

CI – доверителен интервал

HR – коефициент на риск

IGF-1 – инсулиноподобен растежен фактор 1

IRMA – имунорадиометрични методи на анализ

OR – отношение на шансовете

RIA – радиоимунологичен анализ

SMR – стандартизиран коефициент на смъртност

ВЪВЕДЕНИЕ

Акромегалията е състояние на повишена секреция на растежен хормон (РХ), произхождаща от доброкачествен аденом на хипофизата при повече от 95% от случаите. Заболяването се характеризира с придобито прогресивно загрубяване чертите на лицето, уголемяване на крайниците и вътрешните органи, което води до редица системни усложнения.

Акромегалията е рядко заболяване и за точната оценка на различни епидемиологични, биохимични и клинични показатели е необходимо събирането на голям брой пациенти. Осъзнато е, че най-добрият начин за получаване на такава информация е чрез мултидисциплинарен и комплексен подход. Проведени са редица популационни проучвания, включващи ендокринолози, хирурзи и общопрактикуващи лекари от цели региони, за оценка на болестността и заболяемостта. Но от регионалните изследвания броят на пациентите остава сравнително малък за анализ на редица фактори, свързани с изхода от лечението. Така, на следващ етап се провеждат общонационални проучвания, които прерастват в регистри, съдържащи детайлна информация от проследяването на всеки пациент. В последните 10 години са публикувани няколко национални регистъра, които затвърждават убеждението, че това е най-добрият начин за анализ на различни аспекти от заболяването. Освен големия брой пациенти, който увеличава значимостта на статистическия анализ, предимство пред проучванията със строги критерии за включване, е представянето на реалната картина от рутинната клинична практика. Към днешния момент националните регистри прерастват в част от общоевропейски.

Установено е, че нелекуваните пациенти с акромегалия имат по-висока смъртност спрямо общата популация, за сметка основно на сърдечносъдови, респираторни и злокачествени заболявания. Адекватният контрол на заболяването обаче, води до възстановяване на преживяемостта. Наред с биохимичния контрол, редица други фактори, сред които и методите на лечение, могат да окажат влияние върху смъртността. Съвременният подход на лечение е многоетапен и включва хирургичен метод, медикаментозна терапия и лъчетерапия.

Основният оперативен метод е трансфеноидалната аденомектомия. Опитните неврохирургични екипи докладват достигане до ремисия до над 90% от пациентите с микроаденоми. Успеваемостта при макроаденомите, които се установяват при две трети от пациентите към момента на диагностициране, е далеч по-малка. При тези пациенти се прилага медикаментозна терапия, включваща допаминови агонисти, соматостатинови аналози, рецепторен антагонист на растежния хормон, както и различни комбинации между тях. Въпреки това, редица пациенти продължават да представляват терапевтичен проблем. Ето защо, изледването на факторите, които влияят върху отговора към медикаментите, е от съществено значение за оптимизиране на терапията.

Като последна възможност, или „терапия на отчаянието”, се нарежда радиотерапията. Въпреки въвеждането на по-нови методики, като стереотактичната радиохирургия, все още няма категорични доказателства за предимството им пред конвенционалната телегаматерапия.

Освен постигането на биохимичен контрол, целта на терапията е и подобряване на качеството на живот на пациентите с акромегалия. Въпросът дали постигането на ремисия е пряко свързано с подобряването на качеството на живот и кои са факторите с независимо влияние, е все още обект на дискусия.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цели:

- 1.** Да се оценят епидемиологични показатели като заболяемост, болестност и някои демографски показатели въз основа на общонационална клинична база данни за акромегалия
- 2.** Да се оцени смъртността при пациенти с акромегалия и факторите, които оказват влияние върху този демографски показател.
- 3.** Да се оцени ефекта на различните методи на лечение.
- 4.** Да се оцени качеството на живот при пациенти с акромегалия чрез специфичен въпросник и факторите, които му влияят.

Задачи:

- 1.** Да се създаде единна клинична база на пациенти с акромегалия, преминали през ендокринологичните клиники на 5-те медицински университета в страната.
- 2.** Да се изчислят заболяемостта и болестността при пациенти с акромегалия въз основа на данните от клиничната база.
- 3.** Да се определи разпределението по пол, възраст и етиологична причина при пациенти с акромегалия.
- 4.** Да се определи смъртността при пациенти с акромегалия, преминали през клиничния център по ендокринология и геронтология, МУ – София.
- 5.** Да се сравни смъртността при българските пациенти със смъртността на пациентите с акромегалия в областта Кампания, Италия
- 6.** Да се установи влиянието на биохимичния контрол, приложеното лечение или други фактори върху смъртността.
- 7.** Да се анализират методите на лечение при пациенти с акромегалия и процентното им съотношение като приложение.
- 8.** Да се установят резултатите от приложените методи на лечение и факторите, които влияят върху ефикасността им.
- 9.** Да се въведе специфичен въпросник, оценяващ качеството на живот при пациенти с акромегалия (AcroQoL) в клиничната практика.
- 10.** Да се установи влиянието на биохимичния контрол, приложеното лечение и други фактори върху качеството на живот при пациенти с акромегалия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Методичен подход при създаване на клинична база данни за акромегалия

Базата данни беше създадена от екипа на информационното отделение на УСБАЛЕ „ Акад. Ив. Пенчев” под ръководството на доц. д-р Д.Чаръкчиев. Първичната информация бе подадена от специализиран екип от ендокринолози и неврохирурзи. Базата позволява нанасянето на следните данни при всяка визита на пациента: име, възраст, пол, основна и всички

придружаващи диагнози, основни клинични симптоми, характерни за заболяването (главоболие, изпотяване, болки по ставите, нарушения в гонадната ос), данни от статуса (ръст, тегло, ИТМ, пулс, артериално налягане), гинекологична и фамилна анамнеза, практически всички биохимични и хормонални изследвания (най-важните от които минимумът на СЗО за диагностициране на метаболитен синдром и артериална хипертония, всички хормони от соматотрофната, гонадотрофна, тиреотрофна и кортикотрофна ос, растежен хормон в хода на орален глюкозотолерантен тест), инструментални визуализиращи методи, размер и разположение на хипофизния аденом, холтер мониториране на артериалното налягане, очна периметрия, ултразвукова диагностика на щитовидна жлеза, коремни органи и малък таз, дата и метод на хирургичното и радиологичното лечение, доза на лъчетерапията, хистологично описание на аденома, извършеното медикаментозно лечение с датата за началото и приключването на терапията, дозировка на приложения медикамент, генетичен анализ, настъпили усложнения в хода на заболяването (артериална хипертония, левокамерна хипертрофия, ИБС, СН, МИ, инсулт, очни нарушения, хипопитуитаризъм с изброяване на засегнатите оси), както и въпросник, оценяващ качеството на живот.

Клиничната база данни отговаря на европейски и международен стандарт, касаещи електронния здравен запис, управление на епизода и приемствеността на грижите (CEN EN 13606, CEN EN 13940, HL7 Архитектура на личния документ). Базата данни дава възможност за генериране и представяне на архетипи (archetypes); комбинирано приложение на стандартни унифицирани технологии като МКБ-10 за диагноза и АТС за класификация на описване на лекарственото лечение; групиране на пациентите в хомогенни групи болни с приложено групиране в DRG групи;

Нанасянето бе извършено ръчно и централизирано в референтния център по ендокринология в България – Клиниката по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания (КХХНГЗ) на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев” от единствен изследовател (С.В.). Обработването на данните позволява анонимизиране на пациентите. Достъпът до базата

данни е ограничен и става след получаване на парола от системния администратор.

Създаването на клиничната база данни беше одобрено от етичните комисии в рамките на два гранта – към МУ-София и МОН.

В базата данни бяха въведени ретроспективно всички пациенти със запазена медицинска документация, с поставена диагноза и лекувани за акромегалия до края на 2009 год в някой от 5-те медицински факултета. В инициативата се включиха шестте университетски ендокринологични клиники от медицинските факултети в България – МУ - София (Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология; МУ - София (Клиника по ендокринология със сектор по остеопороза, УМБАЛ „Александровска”), МУ – Варна (Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина”), МУ – Пловдив (Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги”), Тракийски Университет, гр. Стара Загора (Катедра по вътрешни болести и клинична лаборатория – отделение по ендокринология, УМБАЛ „Стара Загора”) и МУ – Плевен (Клиника по ендокринология и метаболитни заболявания, УМБАЛ „Д-р Георги Странски”). След този период до края на 2012 год. проспективно са въведени всички диагностицирани и проследявани пациенти в Клиничния Център по Ендокринология и Геронтология, МУ-София. На по-късен етап бяха подадени и имената на оперираните за акромегалия пациенти в неврохирургичното отделение на УМБАЛ „Св. Иван Рилски”.

2. Хормонални изследвания

2. 1. Определяне на РХ

Радиоимунологичното определяне на РХ е въведено в началото на 80-те години, като първоначалните методи са с относително ниска чувствителност. По-късно, в началото на 90-те години са въведени методите IRMA и Delfia (Delfia; Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Finland), базирани на сандвич техника с наличие на 2 моноклонални антители, насочени към два различни епитопа на молекулата на РХ, отговарящи на съвременните изисквания за точности и чувствителност. Чувствителността на най-употребявания метод

- Delfia е $<0,03$ mIU/L с интра- и интерметоден коефициент на вариабилност съответно 3,9% и 5,0% .

2.2. Определяне на IGF-1.

Измерването на серумния IGF-1 бе въведено в клиничната практика в началото на 2000-та год. То се извършва по имунометричен метод след предварителна алкохолно-кисела екстракция (Immunotech; Beckman Coulter Co., France). Аналитичната чувствителност е $<0,26$ nmol/L. Интра- и интерметодната вариабилност са съответно 6,3% и 6,8%.

3. Критерии за поставяне на диагноза и ремисия на заболяването.

Както беше споменато по-горе, в базата данни бяха включени пациенти, диагностицирани от 60-те години до наши дни. Определянето на серумното ниво на растежния хормон (РХ), както и компютърната томография (КТ) като изобразяващ метод, са въведени в рутинната практика в България едва в началото на 80-те години. Това означава, че диагнозата при всички пациенти преди 1980 год. се е извършвала на базата на клиничната симптоматика, рентгенографското изобразяване на турското седло, рентгенографските данни за наличието на положителен „тъфтинг“ симтом и увеличена дебелина на меките тъкани на петата. До началото на 2000-та год, когато у нас е въведено рутинното изследване на IGF-1, диагнозата е поставяна на базата на $PX > 5$ mIU/l (2.5 нг/мл, конвертиращ фактор 2) в хода на ОГТТ, в редки случаи на базата на типична клинична симптоматика и наличие на хипофизарна лезия при КТ изследване. През 2000-та год. е публикуван и първият международен консенсус за диагноза и лечение на акромегалия, където е прието диагнозата да се поставя при $PX > 2$ mIU/l (1 нг/мл) след ОГТТ и IGF-1 над горна граница за съответната възраст. Ядреномагнитен резонанс (ЯМР), който е стандарт за изобразяване на хипофизата, е въведен рутинно в практиката средата на 90-те год.

Критерии за контрол на заболяването

До 2000 год. за ремисия на заболяването се приемат стойности на $PX < 5$ mIU/l след ОГТТ. След 2000 критериите за

ремисия са базална стойност на $PX < 5 \text{ mIU/l}$, $PX < 2 \text{ mIU/l}$ след ОГТТ и IGF-1 в границите на нормата за съответната възраст. 1 мг соматотропин съответства на между 2 и 3 IU в зависимост от периода на изследване

4. Оценка на епидемиологични показатели.

4.1. Заболеваемост.

Заболеваемостта беше изчислявана по формулата:

Брой новооткрити случаи/Брой на населението за определен период от време.

Данните за броя на населението бяха взети от сайта на Националния Статистически Институт (НСИ), гр. София (www.nsi.bg). Заболеваемостта беше изчислявана средно за декадите 1960-1969 год., 1970-1979 год., 1980-1989 год., 1990-1999 год. и 2000-2009 год.

4.2. Болестност.

Болестността беше изчислена по следната формула:

Брой случаи (стари + нови)/Брой на населението за определен период от време

За броя на старите случаи беше нужно да знаем дали диагностицираните в минал период от време пациенти са живи към момента на изчисляване болестността – края на 2009 год. Жизненият статус на пациентите (жив/починал) беше установен по единен граждански номер (ЕГН) от ЕСГРАОН, като беше спазен законът за личните данни. В КЦЕГ ЕГН е наличен в история на заболяването от 1988 год. нататък.

4.3. Ретроспективното сравнително проучване за смъртността между България и Кампания (Италия)

Извършено бе ретроспективно, крос-секционно, сравнително проучване между КЦЕГ и отделението по ендокринология към университетската болница Federico II, Неапол, област Кампания, Италия, оценяващо смъртността за периода 1999-2008 год в. КЦЕГ и университетската болница Federico II са референтни

центрове за двете страни, с близко по брой население 7 364 570 и 5 864 662 жители съответно за България и областта Кампания. Целта бе да се сравни смъртността между кохорта с рутинно приложение на съвременните терапевтични възможности (соматостатинови аналози и PAX), както е италианската, с кохорта, в която такива медикаменти не са използвани рутинно. Избран е периодът преди 2008 год., тъй като след това СА и PAX навлизат в практиката и в България. В Неапол СА се използват от 1988, а PAX от 2004 год.

В КЦЕГ бяха установени 407 пациенти с известен жизнен статус за горепосочения период, диагностицирани в периода 1965-2008 год. и 220 пациенти в Неапол, диагностицирани в периода 1955-2008 год. Данни за причината за смърт бяха получени от НСИ в България и съответващата институция в Неапол. Използван бе стандартизирания коефициент на смъртност (СКС) за сравняване на смъртността при пациентите с тази на общата популация. СКС представлява съотношение между наблюдаваната и очакваната смъртност. Използвахме European detailed mortality database (DMDDB) на СЗО (www.data.euro.who.int/) за проверка на референтните данни за общата популация по пол, възраст и съответна календарна година. Пациентите с последна визита преди 2006 год. или повече от 2 години преди годината на смъртта бяха третирани като изгубени от проследяването.

Очакваният брой е изчислен като произведение от специфичната за възраст, пол и календарен период смъртност в общата популация и пациенто-годините в риск, акумулирани в специфична по възраст, пол и календарен период извадка, отговаряща на изследваната кохорта от пациенти. Точните 95% доверителни интервали (CI) и P стойностите са получени, използвайки нормално приближение, при което стандартната грешка (SE) от натуралния логаритъм на SMR се получава като се раздели единица на корен квадратен от наблюдавания брой починали, за да се изчислят съответните доверителни интервали, и на очаквания брой починали, за да се изчисли P стойността. Използвани са точни доверителни интервали и приближение на Poisson за p стойностите при наблюдаван брой починали <100.

В лабораторията в Неапол РХ е изследван чрез съвременни имунорадиометрични (IRMA) или имуноензимни методи със сензитивност между 0.2-0.05 µg/L. Серумният IGF-1 е изследван чрез IRMA анализ след етанолова екстракция. Чувствителността на метода е 0.8 µg/l. Методите за анализ на РХ и IGF-1 в КЦЕГ са описани по-горе. Използван е конвертиращият фактор 2 за превръщане на IU/l в µg/l за РХ. При сравняване на IGF-1 между двете кохорти е използван IGF-1 индекс, представляващ съотношението между измерената стойност и горната граница на нормата за съответната възраст.

Наред с влиянието на биохимичния контрол, се оцени ролята на приложеното лечение, наличието на придружаващи заболявания и наличието на хипопитуитаризъм по отношение на смъртността

В КЦЕГ при пациентите, диагностицирани преди 1979 год., терапевтичен метод на първи избор е била радиотерапията, а след този период – хирургичната интервенция. При неуспешна хирургична интервенция се прилагат допаминови агонисти. При незадоволителен ефект от медикаментозната терапия, пациентите са ре-оперирани или подлагани на радиотерапия след медицинско специализирано обсъждане. Повечето облъчени пациенти са продължавали лечението с допаминови агонисти до отчитане на ефекта от радиотерапията. В Неапол до въвеждането на соматостатиновите аналози подходът е сходен, а след това СА са метод на първи избор след неуспешна хирургична интервенция. В последните години СА са използвани и като първостепено лечение при новооткрити пациенти с акромегалия.

5. Оценка на придружаващите заболявания

Анализът на придружаващите заболявания (артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия) е извършван към момента на последната визита. Диагнозата им е поставяне съобразно критериите за различните времеви периоди или при наличие на медикамент за контрол на съответното придружаващо заболяване. За контрол на АХ се приемат стойности на систоличното артериално налягане под 140 mmHg и стойности на диастоличното налягане под 90 mmHg. За контрол на дислипидемията се приемат стойности на общ

холестерол < 5.2 ммол/л, HDL холестерол > 1 ммол/л, триглицериди <1.7 ммол/л. За контрол на ЗД се приемат стойности на гликирания хемоглобин (HbA1c) <7% или препрандиална плазмена глюкоза <7.2 ммол/л, постпрандиална плазмена глюкоза <10 ммол/л.

6. Оценка на хипопитуитаризма

Оценката за наличие на преднохипофизарен дефицит е извършена на база стойностите на fT4 за тиреотропната ос в съчетание с липса на високи стойности на ТСХ, плазмени нива на кортизол в 8ч за адренкортикотропната ос, данните за менструалния цикъл при жените и стойности на ЛХ/ФСХ, стойностите на тестостерон или ЛХ/ФСХ (преди въвеждането на рутинно изследване за тестостерон) при мъжете за гонадотропната ос.

Референтни граници на лабораторията: ЛХ жени (фоликулинова фаза): 2.0-10.0 U/L; мъже 2.0-8.0 U/L; ФСХ жени (фоликулинова фаза) 1.0-10.0 U/L; мъже 3.0-12.0 U/L; Тестостерон мъже 8.7-42.0 nmol/l; fT4 9.0-24.0 U/L; пл. Кортизол в 8ч: 265-835 nmol/l.

7. Ретроспективен анализ на биохимичния ефект от приложеното лечение

Беше извършен ретроспективен, крос-секционен анализ, оценяващ биохимичния ефект от проведеното лечение на пациенти с акромегалия, проследявани за периода 1980-2012 год. Бяха включени пациенти, извлечени от клиничната база данни, с наличие на поне едно проследяване след проведено лечение. Идентифицирахме 534 пациенти, които отговаряха на горепосочените критерии. Повече от 90% от тях бяха проследявани в КХХНГ, КЦЕГ, МУ-София. Анализирани бяха ефектите от проведеното хирургично лечение, радиотерапия, медикаментозна терапия с допаминовите агонисти (Bromocriptine и Cabergoline), соматостатинов аналог (Sandostatin LAR), рецепторен антагонист на PRL (Pegvisomant), комбинация между различните медикаменти към момента на последната визита или към момента на последния терапевтичен курс със съответния медикамент.

Направи се анализ на предикторите на отговора към определен тип лечение.

8. Оценка на качеството на живот при пациенти с акромегалия чрез AcroQoL.

8.1. Въпросник AcroQoL.

Оценката на качеството на живот бе осъществено чрез специфичния въпросник на Webb и сътрудници, преведен и легализиран на български език и одобрен от създателите. Анкетата съдържа 22 въпроса, разделени в 2 скали: едната оценява физическите аспекти (физическа скала) (8 въпроса - № 1, 3, 9, 13, 14, 15, 19, 22) а другата психологическите (психологическа скала) (14 въпроса). Последната е разделена на две подскали: едната оценява външния вид (подскала външен вид) (№ - 2, 4, 7, 11, 12, 16, 17), а другата влиянието на болестта върху човешките взаимоотношения (подскала лични взаимоотношения) (№ - 5, 6, 8, 10, 18, 20, 21):

1. Чувствам слабост в краката
2. Чувствам се грозен/на
3. Чувствам се потиснат/а
4. На снимките се виждам ужасно
5. Ограничил/а съм излизанията с приятели/ки по вина на външния ми вид
6. Опитвам се да избягвам обществените контакти
7. Виждам се различен/на в огледалото
8. Забелязвам, че отблъсквам хората по вина на заболяването ми
9. Трудно ми е да извършвам обичайните си дейности (например да работя, уча, да върша домакинска работа, семейни дейности или занимания през свободното време)
10. Хората ме заглеждат заради външния ми вид
11. Някои части от тялото ми (нос, крака, ръце...) са прекалено големи
12. Трудно ми е да правя неща с ръцете, като например да шия или да си служа с инструменти
13. Болестта влияе върху производителността на труда ми или на обичайните ми дейности
14. Болят ме ставите
15. Чувствам се изморен/а

16. Нощем хъркам
17. Трудно ми е да изговарям думите заради големината на езика ми
18. Трудно ми е да водя полов живот
19. Чувствам, че съм болен/на
20. Физическите промени, причинени от болестта, обуславят живота ми
21. Имам намалено полово влечение
22. Чувствам се отпаднал/а

Всеки един от въпросите се оценява между 1 и 5, измервайки или честотата (винаги, почти винаги, понякога, рядко, никога) или степента на съгласие с дадено твърдение (напълно съгласен, до голяма степен съгласен, нито съгласен нито несъгласен, донякъде несъгласен, не съм съгласен). При събирането на точките от всички 22 отговора се получава сбор и резултатът се изчислява по следната формула

$$(X - Y)/(5Y - Y) \cdot 100$$

където X е сумата от отговори на съответната скала, а Y броя на въпросите в съответната скала. Минималният сбор е 22, а максималният - 110 точки, отговарящи на скор 0 (най-лош) и 100 (най-добър) след прилагне на формулата.

8.2. Дизайн на проучването.

Проучването бе разделено на две подпроучвания. В първото подпроучване бе извършен крос-секционно анализ за периода юли 2007 юни 2013 год. на 212 пациенти с акромегалия преминали през КХХНГЗ.

Второто подпроучване представляваше проспективен анализ: пациентите с активност на заболяването до края на 2010 год. (n=70) бяха проследени лонгитудинално. Пациентите от проспективната група бяха повторно оценени минимум 6 мес след проведено лечение. Към юни 2013 год. 45 от тях бяха с ремисия на акромегалията, а останалите 25 с персистираща активност.

Изключени бяха пациенти на възраст < 18 год., пациенти с активно злокачествено заболяване, тежко сърдечно-съдово заболяване, бременност и лактация.

Наличие на хипопитуитаризъм, дефиниран като дефицит на поне една преднохипофизарна ос, беше приет според критериите, изложени по-горе.

9. Статистически методи.

Данните бяха екстрахирани от клиничната база данни с последващо групиране и обработване в MS Excel 2003. Обработката и анализът на данните са извършени със статистическия пакет SPSS версия 17.0 (SPSS, Chicago, USA). За описанието на данните и статистическите изводи бяха използвани следните статистически методи: *Дескриптивни методи*: Количествените променливи бяха описвани чрез: N (брой на наблюденията), средна аритметична или медиана в зависимост от разпределението, стандартно отклонение, минимална и максимална стойност. Качествените променливи бяха описвани чрез N (брой на наблюденията) и относителна честота на разпределението (в проценти).

Методи на статистически изводи: Нормалността на разпределението на извадката беше проверявана чрез теста на Kolmogorov-Smirnov. При наличие на две групи беше използван t-теста на Student или непараметричния тест на Mann-Whitney. При повече от две групи беше приложен дисперсионен анализ (еднофакторен ANOVA). Проверката на хипотези при качествените променливи беше извършена чрез χ^2 тест и точния критерий на Fisher. Корелационният коефициента на Pearson (r) или на Spearman (ρ) бяха приложени при изследване на ваймовръзката между променливите. Използвани бяха линеен регресионен анализ за количествена оценка на зависимостта между различни променливи, логистичен регресионен анализ за количествено оценяване на рисковите и протективни фактори, Cox регресионен анализ за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху преживяемостта. Използван бе тест на Kaplan-Meier за оценка на времето до настъпване изследваното събитие. Решението за отхвърляне на нулевата хипотеза (за липсата на разлика) бе вземано при наблюдавана значимост (p -стойност) по-малка от 0.05 (първоначално зададено ниво на значимост).

РЕЗУЛТАТИ

1. Клинична база данни

На табл. 1 е представен броят на подадените пациенти от всеки университетски център. До края на 2009 год. са проследени 767 пациенти.

Табл. 1 Центрове, участващи в базата данни за акромегалия.

Център	Брой пациенти	Брой пациенти, лекувани в повече от 1 център
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев” Медицински университет – София	684	25
Университетска болница „Св. Марина”, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински университет – Варна	40	8
Университетска болница „Александровска”, Клиника по ендокринология със сектор по остеопороза, Медицински университет –София	25	8
УМБАЛ „Св. Георги” Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински университет – Пловдив	8	3
МБАЛ „Стара Загора” Катедра по вътрешни болести и клинична лаборатория – отделение по ендокринология, Медицински университет – Ст. Загора	6	4
УМБАЛ „Д-р Георги Странски”, Клиника по ендокринология и метаболитни заболявания, Медицински университет – Плевен	4	2
УМБАЛ „Св. Иван Рилски” Клиника по неврохирургия. МУ-София	239	214

2.1. Разпределение по пол и възраст.

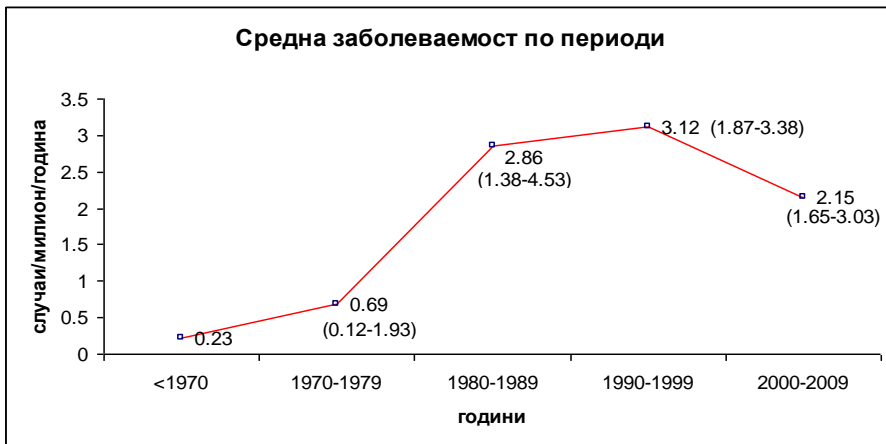
Жените са близо два пъти повече от мъжете – 63% (n=480) спрямо 37% (n=287) съответно.

Средната възраст на поставяне на диагноза е $43,61 \pm 11,61$ при жените и $43,46 \pm 12,59$ при мъжете.

2.2. Заболяемост и болестност

Фиг. 1 представя средната заболеваемост по декади.

Фиг. 1. Средна заболеваемост по декади.



От 1988 год. започва въвеждането на ЕГН в история на заболяването. На база 487 пациенти с известно ЕГН, към края на 2009 година 370 бяха живи, съответно 117 починали. Така болестността за 2009 год. бе оценена на $370/7563710=48.9$ случая на милион жители. От 273 пациентите с неизвестно ЕГН 172 са били под или на 74 год. (колкото е приблизителната средна продължителност на живота на общата популация) към този период. Ако към броя на известните живи пациенти причислим и тези на възраст съответна на средната продължителност на живот, то болестността за 2009 год. би имала следното измерение: $542/7563710=71.66$ случая/милион.

3. Сравнителен анализ на смъртността между България и Кампания (Италия).

Извършен бе сравнителен анализ на смъртността за периода 1999-2008 между 407 български пациенти и 220 италиански пациенти от клиниката по ендокринология, университетска болница Federrico II, Неапол, Италия. На Табл. 2 са представени някои от характеристиките на наблюдаваните пациенти.

Табл. 2. Характеристики на изследваните пациенти.

	КЦЕГ	Неапол	Р стойност
Брой пациенти	407	220	
Жени	268 (65.8)	112 (50.9)	<0.001
Възраст при диагностициране (год.)	41.8±11.34	43.1±13.32	0.22
Изходно ниво на РХ (µg/l)	21.5 (0.3-100.0)	23.0 (0.5-370)	0.23
Изходно ниво на IGF-1 (индекс)	2.7 (0.72-7.26) (n=56)	2.0 (0.5-6.37) (n=184)	0.001
Продължителност от диагностицирането	13.73±8.6	11.24±7.34	<0.001
Брой починали пациенти	71	7	<0.001
Размер на аденома			
Макроаденом, n (%)	291/400 (72.5)	175 (79.6)	0.16
Придружаващи заболявания			
Артериална хипертония, n (%)	229/398 (57.5)	71 (32.3)	<0.001
Захарен диабет, n (%)	106/393 (27)	47 (25.9)	0.144
Злокачествено заболяване, n (%)	26 (6.3)	10 (4.5)	0.375
Продължителност на проследяване (год.)	9.9±8.5	8.3±6.2	0.014
РХ към последната визита (µg/l)	3.33 (0.05-50.0)	1.9 (0.1-63.0)	<0.001
IGF-1 към последната визита (индекс)	0.94 (0.05-5.06) (n=237)	0.74 (0.1-4.69) (n=188)	0.006
Лечение през целия период на проследяване			
Хирургия, n (%)	329 (80.8)	158 (71.8)	0.012
Радиотерапия, n (%)	106 (26)	34 (15.5)	0.003
Соматостатинови аналози, n (%)	32 (7.8)	140 (63.6)	<0.001
Допаминови агонисти, n (%)	184 (45.2)	87 (39.5)	0.205
Pegvisomant, n (%)	0	28 (12.7)	<0.001
Хипопитуитаризъм			
Дефицит на поне една ос, n (%)	87/356 (24.4)	43 (19.5)	0.182
Панхипопитуитаризъм, n (%)	33/356 (9.3)	9 (4.1)	0.021
Хипогонадизъм, n (%)	144/280 (51.4)	53 (24.1)	<0.001
Хипотиреоидизъм, n (%)	64/354 (18.7)	28 (12.7)	0.102
Хипокортицизъм, n (%)	42/355 (11.8)	27 (12.3)	0.89

Основната разлика в терапевтичния подход между двете кохорти бе наличието на соматостатинови аналози и Regvisomant в рутинната клинична практика. Така хирургията и радиотерапията са използвани по-често в КЦЕГ поради липса на реимбурсиране от здравната система на посочените медикаменти. Приложението на допаминови агонисти преди въвеждането на соматостатиновите аналози е съизмеримо между двете кохорти (45.2% vs 39.5% съответно за българската и италианската кохорта). Но докато тази практика остава в българската кохорта, употребата им намалява до 16% (n=35) в италианската кохорта, основно в комбинация със СА или PАРХ.

На Табл. 3 е представен биохимичният ефект от приложената терапия.

Табл. 3. Биохимичен ефект от приложеното лечение към момента на последната визита в КЦЕГ и Неапол

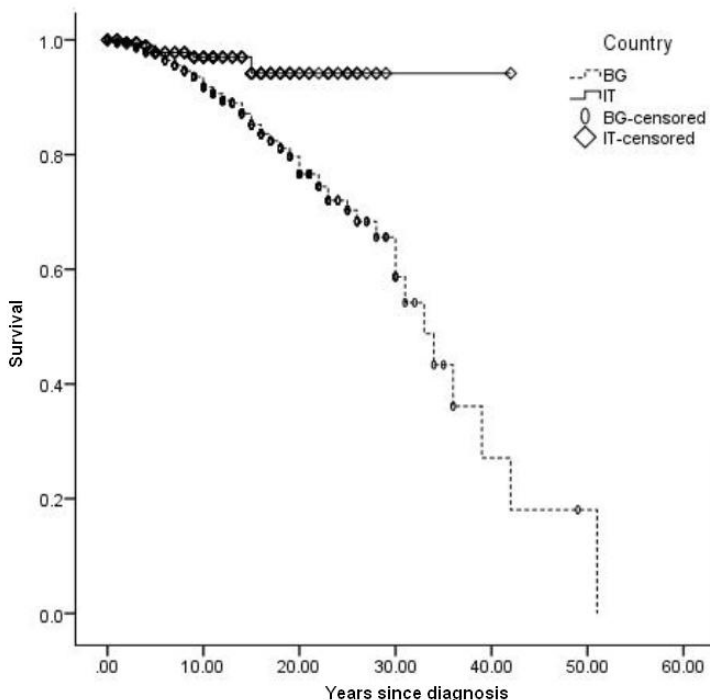
	Комбиниран критерий†		
	КЦЕГ	Неапол	P
Хирургия, n (%)	95/165 (57.6)	28/45(62.2)	0.612
Rö без X, n (%)	8/18 (44.4)	2/5 (40)	1.0
X+M, n (%)	14/81 (17.2)	41/84 (48.8)	<0.001
X+ Rö, n (%)	24/41 (58.5)	11/14 (78.5)	0.215
X+ Rö +M, n (%)	12/42 (28.6)	8/15 (53.3)	0.117
M, n (%)	4/13 (30.8)	22/47 (46.8)	0.358
Други, n (%)	2/47 (4.3)	0/10 (0)	1.0
Общо, n (%)	159/407 (39.1)	112/220 (50.9)	0.005

Rö – Радиотерапия; M– Медикаментозна терапия, X – хирургия; Други – новодиагностицирани пациенти без допълнителна информация относно последващо лечение или пациенти без лечение. † - ремисията се дефинира с нормални нива и на двата маркера. Нормални нива на РХ са дефинирани като базален РХ< 2.5 µg/l и/или РХ в хода на ОГТТ <1 µg/l. Ако един от маркерите липсва, биохимичният контрол се определя по единствения наличен маркер.

3.1. Смъртност

За периода 1999-2008 год. броят на починалите пациенти в Кампания е значитно по-малък като абсолютен брой в сравнение с нашите пациенти: 7 спрямо 71 ($p < 0.001$) (Фиг. 2).

Фиг. 2. Kaplan-Meier анализ на смъртността в българската и италианската кохорта.



Средната възраст на смърт беше съизмерима за двете кохорти 61.3 ± 13.2 vs. 61.9 ± 11.0 ($p = 0.885$) за Кампания и България съответно. Причините за смърт в Кампания бяха както следва: 3 поради сърдечносъдови причини; 3 поради неоплазми 1 случай на други причини. Общата смъртност в италианската кохорта, изразена чрез СКС (стандартизиран коефициент на смъртност) бе съизмерима с общата популация $7/10.6 = 0.66$ (95% CI 0.27-1.36, $p > 0.05$) На Табл. 4 е представена смъртността в българската популация по различни причини.

Табл. 4. Смъртност по причини в българската кохорта, изразена чрез СКС.

Смъртност	Наблюдавана	Очаквана	СКС	95%CI	P
Обща	71	35.4	2.00	1.54-2.47	<0.05
Обща (ремисия)	19	15.2	1.25	0.69-1.81	NS
Сърдечносъдова	31	13.4	2.31	1.49-3.13	<0.05
Сърдечносъдова (ремисия)	6	5.7	1.05	0.21-1.89	NS
Мозъчносъдова	21	5.9	3.54	2.03-5.06	<0.05
Мозъчносъдова (ремисия)	5	2.5	1.98	0.24-3.72	NS
Злокачествени заболявания	12	8.4	1.43	0.62-2.24	NS
Други причини	7	8.2	0.85	0.22-1.49	NS
Обща (облъчени)	23	8.9	2.59	1.53-3.65	<0.05
Облъчени в ремисия	7	3.2	2.21	0.57-3.84	NS
Необлъчени	48	27	1.77	1.27-2.28	<0.05
Необлъчени в ремисия	11	11.5	0.96	0.38-1.52	NS
Мозъчносъдова (облъчени)	11	1.5	7.15	2.92-11.37	<0.05
Мозъчносъдова (необлъчени)	10	4.4	2.28	0.87-3.69	NS
Сърдечносъдова (облъчени)	7	3.4	2.08	0.54-3.62	NS
Сърдечносъдова (необлъчени)	24	10.1	2.38	1.43-3.34	<0.05

СКС – стандартизиран коефициент на смъртност; P – р стойност на статистическа значимост; NS – несигнификантна статистическа значимост

3.2. Влияние на биохимичния контрол и други фактори върху смъртността.

Извършен бе Cox-регресионен анализ (коригиран за възраст и пол) за установяване на предиктивни фактори за смъртност в нашата кохорта. В мултивариационния анализ бяха включени само значимите фактори от унивариационния анализ (Табл. 5). IGF-1 не бе включен в модела на мултивариационния анализ поради малкия брой починали пациенти с налични IGF-1 стойности (n=14) и съответно недостатъчна надеждност на статистическите резултати.

Табл. 5. Предиктивна роля на хормоналните и други фактори за смъртност в българската кохорта.

	Унивариационен Cox - регресионен анализ			Мултивариационен Cox - регресионен анализ		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Пол (мъже)	0.68	0.41-1.13	0.14			
Възраст при диагностициране (год.)	1.10	1.07-1.13	<0.001	1.11	1.08-1.15	<0.001
PX при последната визита (µg/l)	1.02	1.01-1.03	<0.001	1.02	1.007-1.03	0.001
IGF-1 при последната визита (nmol/l)	1.01	1.01-1.03	<0.001			
PX при диагностициране (µg/l)	1.002	0.99-1.01	0.541			
Размера на аденома (макроаденом)	1.31	0.76-2.26	0.33			
Радиотерапия (да vs. не)	1.51	0.89-2.58	0.128			
Излекувани след операция (не vs. да)	1.12	0.48-2.62	0.798			
Хипопитуитаризъм [#] (да vs. не)	2.32	0.68-7.91	0.137			
Артериална хипертония* (контр. vs. не)	2.20	1.27-3.82	0.005	0.87	0.45-1.67	0.673
Диабет* (контр. vs. не)	3.03	1.54-5.93	0.001	0.79	0.35-1.76	0.557
Дислипидемия* (контр. vs. не)	1.84	1.06-3.2	0.031	0.695	0.38-1.27	0.237
Изгубени от проследяване (да vs. не)	2.42	1.31-4.45	0.005	0.99	0.45-2.21	0.983

[#] - в анализа са включени пациентите с редовно проледяване; * - към контролираните пациенти са включени и пациентите без АХ, ЗД и дислипидемия съответно.

След корекция за възрастта наличието на дефицит по нито една от осите не бе свързано с увеличен риск от смъртност: за хипогонадизма HR 1.84 (95% CI 0.46-7.4; $p=0.389$); за хипотиреоидизма HR 5.12 (95% CI 0.66-39.95; $p=0.119$); и за хипокортицизма HR 2.5 (95% CI 0.32-19.42; $p=0.38$). Наличието на панхипопитуитаризъм спрямо липса на дефицит в преднохипофизарните оси не бе свързано със значимо по-висока смъртност HR 2.002 (95% CI 0.26-15.54; $p=0.51$).

Тъй като СКС поради мозъчносъдови причини бе увеличен при облъчените пациенти, изследвахме ефекта от радиотерапията допълнително върху тази подгрупа от пациенти. В мултивариационния анализ, включващ допълнително и възрастта при поставяне на диагноза, РХ към момента на последната визита, факторът изгубени от проследяване, контрол на артериалната хипертония, захарния диабет и дислипидемията, независими предиктори за смъртност останаха приложената радиотерапия с HR 5.75 (95% CI 1.75-19.2) $p=0.004$, и възрастта при поставяне на диагнозата HR 1.15 (95% CI 1.08-1.22) $p<0.001$. Установена бе тенденция без достигане на статистическа значимост за предиктивна роля на последната стойност на РХ HR 1.02 (95% CI 0.997-1.04) $p=0.093$, а останалите показатели не показаха статистически значимо влияние.

4. Анализ на биохимичния ефект от лечението на акромегалията.

Анализът на биохимичния ефект от лечението беше извършен върху 534 пациенти, извлечени от клиничната база данни. Жените бяха 349 (65.4%). Не се установи статистически значима разлика във възрастта при диагностициране между двата пола 42.17 ± 11.59 спрямо 41.51 ± 11.98 съответно при жените и мъжете, $p=0.653$. Мъжете бяха със значимо по-високи стойности на IGF-1 при диагностициране 136.22 ± 62.67 nmol/l спрямо 104.78 ± 48.57 nmol/l, $p=0.02$. Не се установи статистически значима разлика в стойностите на РХ при диагностициране 52.35 ± 44.18 спрямо 51.83 ± 37.8 ($p=0.789$) или стойностите на РХ в хода на ОГТТ 52.69 ± 38.36 vs. 49.51 ± 39.68 ($p=0.461$) съответно при мъжете и жените.

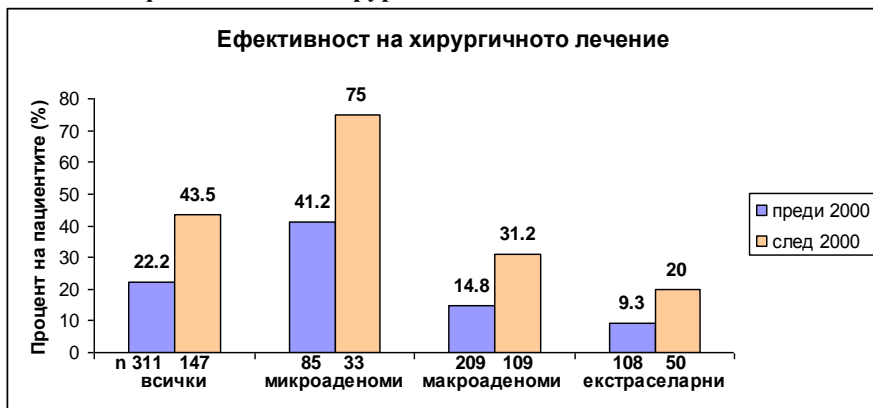
Към момента на диагностицирането 129 (24.2%) от пациентите са били с микроаденом, 375 (70.2%) с макроаденом, от които 158 с екстраселарна компонента, а при 6 (1.1%) пациенти не е визуализиран аденом. За 24 (4.5%) пациенти няма данни за размера на аденома.

4.1. Хирургично лечение

За целия период на проследяване (1980-2012) 458 пациенти (35.7% от всички) са оперирани поне веднъж. От тях 95 (20.7%) са с две, а 24 (5.2%) с три и повече (до 5) операции.

Към момента на последната визита 132 (28.8%) от оперираните пациенти средно 8.83 ± 7.8 (медиана 7.0; 0.5-34) год. след интервенцията са в ремисия, 6 от които след втора хирургична интервенция. Разделихме проследяването на два периода – преди и след 2000 год. и в зависимост от характеристиките на аденома (Фиг. 3).

Фиг. 3. Ефективност на хирургичното лечение



За установяване на предиктори за успех от хирургичната интервенция използвахме мултивариационен логистичен регресионен анализ, в който бяха включени следните показатели: възраст при диагностициране, пол, изходни стойности на PX, размер на аденома, наличие на екстраселарна компонента. Негативни предиктори се оказаха по-младата възраст при диагностициране – OR 1.04 (95%CI 1.01-1.06); **p=0.002**; по-високите изходни нива на PX – OR 1.02 (95%CI 1.01-1.03); **p<0.001**; наличието на макроаденом OR 1.87 (95%CI 1.06-3.31); **p=0.031** и наличието на екстраселарна компонента OR 2.28 (95%CI 1.21-4.32); **p=0.011**.

4.2. Лечение с допаминови агонисти

Лечението с Bromocriptine е била единствената възможна медикаментозна терапия за пациентите след неуспешна хирургична интервенция преди 2000 год. След този период навлиза и Cabergoline. При комбиниране на двата биохимични маркера (PX и IGF-1) 18.8 % от пациенти са с биохимичен контрол към момента на последния прием на фона на Bromocriptine и 31.4% на фона на Cabergoline. На *Табл. 6* са представени някои характеристики на пациентите в ремисия и активност на заболяването.

Към момента на последната визита 52.6% (10/19) от пациентите с редовно проследяване са били с контрол на заболяването на фона на Bromocriptine и 60% (12/20) на фона на Cabergoline.

Използван бе логистичен регресионен анализ за установяване на факторите, влияещи върху изхода от терапията, представени на *Табл. 7*. В мултивариационния анализ бяха включение факторите със значимо или близко до статистическа значимост влияние от унивариационния анализ. IGF-1 не беше включен в анализа за Bromocriptine поради малкия брой пациенти с известни стойности.

Поради поставянето на радиотерапията от съвременните препоръки като трети етап на избор (след неуспешна хирургична интервенция и незадоволителен контрол на фона на медикаментозна терапия) и поради предиктвното значение на облъчването за отговора към Cabergoline (*Табл. 7*), изчислихме процента на постигната ремисия при необлъчените пациенти. На фона на Bromocriptine ремисия бе постигната при 16.3% (18/110), а на фона на Cabergoline при 18.2% (8/44) от необлъчените пациенти.

Табл. 6. Сравнителна характеристика на пациентите на адювантно лечение с Bromocriptine и Cabergoline в зависимост от активността на заболяването.

Показатели	Bromocriptine			Cabergoline		
	Ремисия (n=25)	Активност (n=108)	P	Ремисия (n=22)	Активност (n=48)	P
Жени n (%)	16 (64)	74 (68)	0.644	18 (81.8)	32 (66.7)	0.259
Изходен PХ в mIU/L	16.6±17.8 (8.3; 0.7-74.0)	49.1±38.4 (42.0; 3.1-216.0)	<0.001	9.56±6.89 (7.3; 1-30)	21.14±21.81 (14.4; 1.7-100)	0.014
Редукция на PХ в %	60.8±44.9 (76.5; -100-99.0)	-1.4±152 (-127.0-95.0)	<0.001	56.14±41.65 (65.9; -90-96)	-26.7±136.4 (8.2; -627.0 – 88.0)	<0.001
Изходен IGF-1 в pmol/l				56.99±19.6 (47.9; 32-99.5) n=20	93.38±51.75 (85.7; 11.6 - 231.0) n=38	0.003
Редукция на IGF-1 в %				50.79±24.19 (48.0; -3-84) n=17	8.3±58.4 (17.6; -277 – 67) n=36	<0.001
Радиотерапия преди или по време на приложението n (%)	7 (28)	16 (14.8)	0.142	14 (63.6)	9 (18.8)	<0.001
Средна доза в мг/дн; мг/седмица	7.5 (5-30)	15 (2.5-40)	0.039	1; 1-3	2; 1-3	0.014
Продължителност на лечението в месеци	71.8±74.0 (43; 3-336)	63.0±52.8 (45.5; 3-216)	0.493	50.7±31.1 (53.5; 7-119)	41.2±34.2 (33.0; 5-144)	0.207
Хиперпролактинемия n (%)	7/24 (29.2%)	24/103 (23.3)	0.6	2/21 (9.5)	14/47 (29.8)	0.120

Табл. 7. Предиктори за отговора към адювантното лечение с Bromocriptine и Cabergoline.

	Medication	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Изходни нива на РХ	Bromocriptine	0.951 (0.925-0.978)	<0.001	0.95 (0.92-0.982)	0.002
	Cabergoline	0.93 (0.873-0.993)	0.03	0.916 (0.802-1.047)	0.198
Изходни нива на РХ	Bromocriptine	0.941 (0.892-0.993)	0.027		
	Cabergoline	0.972 (0.951-0.993)	0.01	0.977 (0.951-1.003)	0.079
Предхождаща радиотерапия (да vs. не)	Bromocriptine	2.9 (1.07-7.945)	0.036	2.295 (0.728-7.234)	0.156
	Cabergoline	7.58 (2.45-23.51)	<0.001	14.96 (2.26-98.79)	0.005
Пол (м vs. ж)	Bromocriptine	1.02 (0.40-2.59)	0.969		
	Cabergoline	2.25 (0.652-7.764)	0.199		
Възраст при диагностициране	Bromocriptine	1.01 (0.974-1.056)	0.498		
	Cabergoline	1.03 (0.991-1.081)	0.125		
Хиперпролактинемия (да vs. не)	Bromocriptine	0.738 (0.274-1.989)	0.548		
	Cabergoline	0.248 (0.051-1.211)	0.085		
Медикаментозна доза	Bromocriptine	0.936 (0.867-1.011)	0.093	1.021 (0.931-1.121)	0.654
	Cabergoline	0.355 (0.142-0.889)	0.027	0.101 (0.017-0.605)	0.012
Продължителност на лечението	Bromocriptine	1.002 (0.995-1.009)	0.579		
	Cabergoline	1.009 (0.994-1.025)	0.226		

4.3. Лечение със соматостатинови аналози (Sandostatin LAR)

Лечението със Sandostatin LAR 20 mg навлиза в рутинната клинична практика през 2008 год. Към момента на последния прием при комбинирането на двата биохимични маркера (PX и IGF-1) 38.6% (27/70) от пациентите са били с контрол на заболяването (Фиг. 8).

Табл. 8. Сравнителна характеристика на пациентите на адювантно лечение със Sandostatin LAR в зависимост от активността на заболяването.

Показател	Ремисия (n=27)	Активност (n=43)	P
Жени n (%)	18 (66.7)	29 (67.4)	1.00
Изходен PX в mIU/L	11.68±12.01 (7.2; 1.8-61.7)	25.34±24.14 (17.8; 2.4 – 100)	0.003
Редукция на PX в %	63.2±30.8 (70.45; -30 – 95)	9.8±56.7 (21.9; -121 -91)	<0.001
Изходен IGF-1 pmol/l	64.77±44.22 (51.2; 24.9 – 248)	88.25±44.68 (76.5; 18.7-197)	0.038
Редукция на IGF-1 в %	56.1±18.8 (59.0; 19-89)	16.0±46.9 (27.0; -150 – 89)	<0.001
Предходна радиотерапия n (%)	5 (18.5)	29 (34.9)	0.179
Средна доза в мг/28 дни	20	20; 20-30	0.259
Продължителност на лечението в мес.	23.3±13.5 (22; 4-48)	16.1±12.8 (12 (3-48)	0.028
Предшестващи ДА n (%)	19 (70.4)	28 (65.1)	0.795

Към момента на последната визита 40 пациенти все още са били на лечение със Sandostatin LAR, като 67.5% (n=27) са били в ремисия.

Табл. 9 показва факторите с предиктивна роля по отношение на отговора към лечението на базата на унивариационен и мултивариационен логистичен регресионен анализ.

Табл. 9. Предиктори за отговора към адювантното лечение със Sandostatin LAR.

Показател	Унивариационен анализ OR (95% CI)	P	Мултивариационен анализ OR (95% CI)	P
Изходни нива на PX в mIU/L	0.95 (0.91-0.991)	0.02	0.94 (0.88-1.004)	0.069
Изходни нива на IGF-1 в pmol/l	0.98 (0.97-1.0)	0.05	0.988 (0.982-1.015)	0.844
Предхождаща радиотерапия	2.36 (0.74-7.49)	0.146		
Липса на остатък от аденома	5.27 (1.83-15.17)	0.002	5.36 (1.27-22.54)	0.022
Пол (м vs. ж)	1.04 (0.37-2.88)	0.946		
Възраст при диагностициране в години	1.09 (1.04-1.15)	0.001	1.12 (1.04-1.21)	0.002
Предхождаща терапия с ДА	0.79 (0.28-2.22)	0.649		
Продължителност на лечението в мес.	1.04 (1.003-1.08)	0.032	1.045 (0.992-1.101)	0.099

4.4. Комбинирано лечение с Cabergoline и Sandostatin LAR

Общо 20 пациенти са лекувани с комбинация от Sandostatin LAR и Cabergoline след недостатъчен отговор към 20 mg Sandostatin LAR. Нормализиране на PX и IGF-1 е постигнато при 25% (n=5) от пациентите. Средната доза на СА е била 20 mg (интервал 20-30), средната доза на ДА е била 2 mg/седмица (интервал 1-3). Продължителността на лечението е била 17.1±9.3 месеца.

4.5. Лечение с PAPX (Pegvisomant)

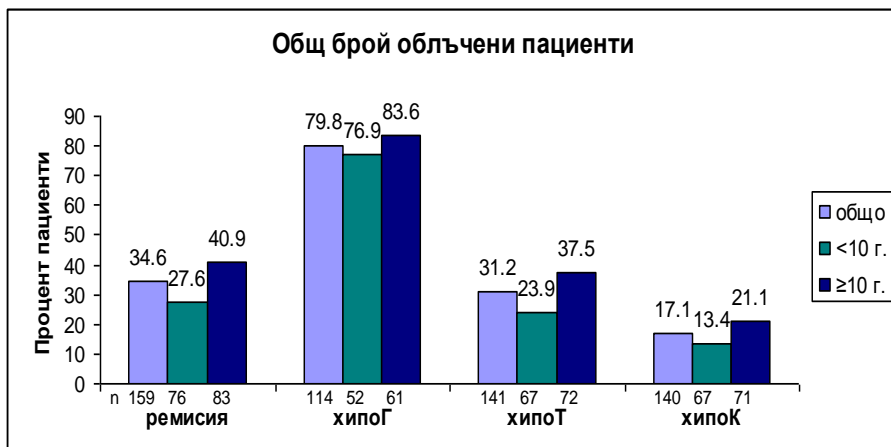
Pegvisomant е въведен в рутинната практика на КХХНГЗ през 2010 год. С него самостоятелно или в комбинация с ДА или ССА са лекувани 13 пациенти след недостатъчен ефект от приложението на Sandostatin LAR или комбинация от СА и ДА. Нормализиране на IGF-1 е отчетено при 61.5% (n=8) от пациентите. Продължителността на

лечение е била 14.5 ± 9.8 месеца. Средната доза на Pegvisomant е била 22.0 ± 7.1 (медиана 20; 15-30).

4.6. Лъчетерапия

Ефектът от приложението на радиотерапия бе анализиран върху 159 пациенти (Фиг. 4). При 58 от тях лъчетерапията е приложена на първи етап и те не са оперирани, при останалите 101 е приложена като адювантна терапия след неуспешна хирургична интервенция. Последната визита е била 11.46 ± 9.03 (медиана 10.0; 1.0-54.0) год. след облъчването.

Фиг. 4. Процент на ремисия и хипопитуитаризъм при всички облъчени пациенти



хипоГ- хипогонадизъм; хипоТ – хипотиреоидизъм; хипоК – хипокортицизъм; n – общ брой на пациентите; <10 – по-малко от 10 години от облъчването; ≥10 – 10 или повече години от облъчването.

Като цяло общия процент на постигантата ремисия от всички 534 пациенти е 51.5% (n=275). След въвеждането на СА и PAPX, от 2008 год. нататък, процентът на контролираните пациенти рязко се увеличава – 70.3% (154/219) в сравнение с 35.2% (111/315) преди 2008 год.

От всички анализирани 534 пациенти 61.2% (n=327; включително 110 пациенти с неизвестен жизнен статус) са изгубени от проследяване. Повечето от тях (68.1%) са с последна визита преди 2000 год. Към момента на последната визита изгубените от проследяване пациенти са с по-нисък процент на ремисия 42 спрямо 63% (p<0.001), по-нисък процент на повторна операция 17.2 спрямо

30.3% ($p=0.001$) и по-нисък процент на медикаментозна терапия 35.2 спрямо 69.7% ($p<0.001$) в сравнение с редовно проследяваните пациенти.

5. Анализ на качеството на живот при акромегалия чрез въпросника AcroQoL.

5.1. Крос-секционен анализ

За периода юли 2007 юни 2013 бе извършено крос-секционно проучване върху 212 пациенти с акромегалия (Табл. 10).

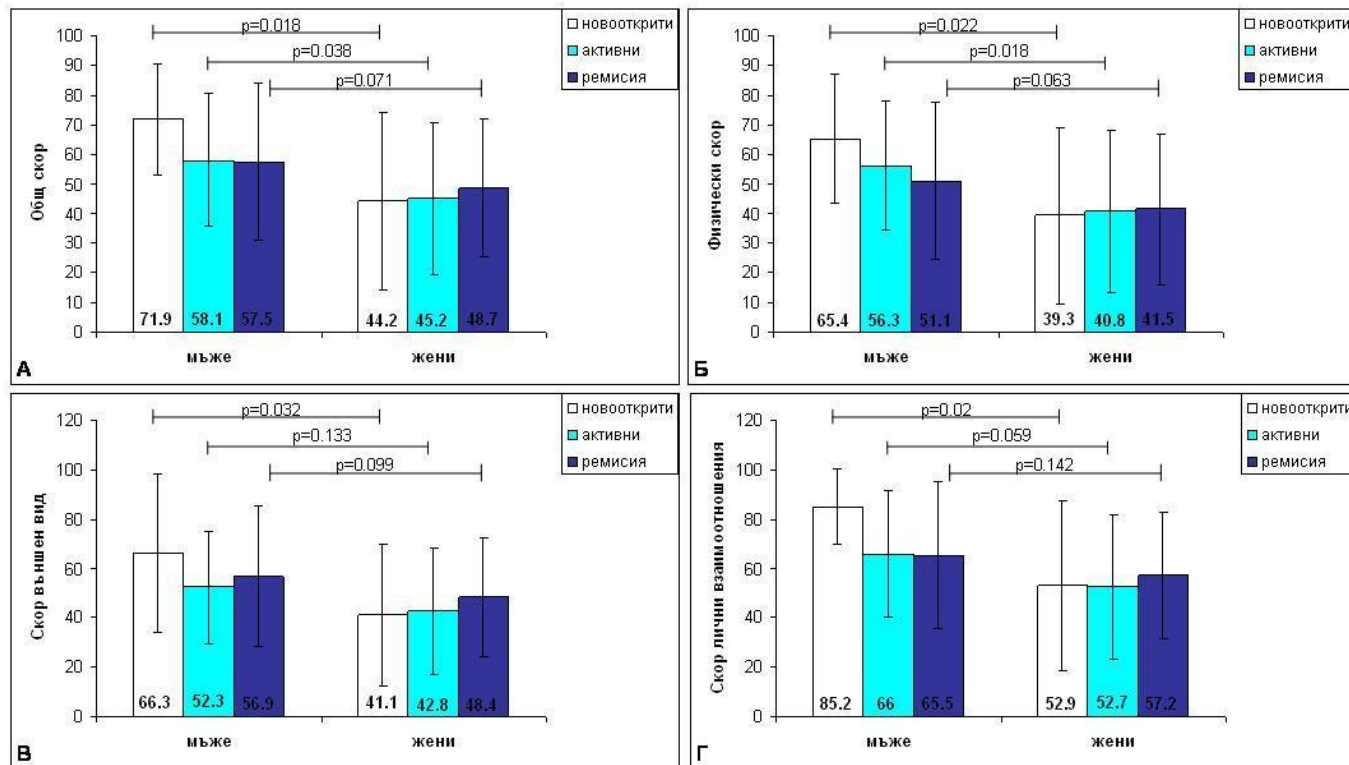
Табл. 10. Клинични и биохимични характеристики на изследваните пациенти с акромегалия ($n=212$), разделени според активността на заболяването.

	Новооткрити ($n=26$)	Активност ($n=74$)	Ремисия ($n=112$)	P
Пол (жени) (%)	12 (46.2)	49 (66.2)	73 (65.2)	0.170
Възраст в год.	49.8±13.2 (50.5; 21-70)	49.4±12.9 (51; 27-76)	52.3±11.6 (54; 29-76)	0.254
Време от диагнозата в год.		9.1±7.5 (7.5; 0.6-33)	10.3±8.5 (9.5; 0.6-32.0)	0.407
Продължителност на активност в год.		9.1±7.5 (7.5; 0.6-33)	6.9±7.8 (4; 0.3-30)	
IGF-1 (nmol/l)	81.7±27.1 (72.8; 49.5-135)	73.7±47.4 (59; 15.3-258)	24.0±10.0 (25.0; 3.7-41.0)	<0.001
PX (mIU/L)	37.1±33.9 (24.1; 3.3-122)	19.6±20.4 (12.3; 1.2-119)	2.5±1.8 (2; 0.2-5)	<0.001
Брой операции 1 n (%)		44 (59.5)	77 (68.8)	0.211
2 или повече n (%)		25 (33.8)	32 (28.6)	0.516
Радиотерапия n (%)		17 (22.9)	30 (26.8)	0.608
Медикаменти				
ДА n (%)		28 (37.8)	24 (21.4)	0.019
СА n (%)		11 (14.8)	26 (23.2)	0.191
ССА+ДА n (%)		1 (1.4)	7 (6.3)	0.148
РАРХ n (%)		1 (1.4)	7 (6.3)	0.148

ДА – допаминови агонисти; СА – соматостатинов аналог (Sandostatin LAR); РАРХ рецепторен антагонист на PX (Pegvisomant).

Сравнихме AcroQoL скоровете между мъже и жени, както и между новооткрити, активни пациенти и пациенти с постигната ремисия (Фиг.5). При мъжете скоровете на новооткритите пациенти бяха по-високи спрямо активните и пациентите в ремисия без да достигат статистическа значимост.

Фиг. 5. Сравнителен анализ на скоровете от различните скали на AcroQoL при пациенти с акромегалия в зависимост от активността на заболяването.



В мултивариационен линеен регресионен анализ включихме възраст, пол, продължителност на активно заболяване, IGF-1 индекс и РХ или постигане на ремисия (нормализиране на РХ и IGF-1 при общия брой пациенти), брой операции, радиотерапия, приложение на ДА, приложение на СА, хипопитуитаризъм (Табл. 11).

Табл. 11. Мултивариационен регресионен анализ на факторите влияещи върху скоровете на АстроQoL при всички пациенти (n=212).

		Общ скор В; р	Физически скор В; р	Скор външен вид В; р	Скор лични взаимоотношения В; р	Психологически скор В; р
Всички (n=212)	Възраст	-0.72; < 0.001	-0.81; < 0.001	-0.604; < 0.001	-0.749; < 0.001	-0.677; < 0.001
	Пол	-10.6; 0.002	-11.94; 0.001	-8.99; 0.015	-10.8; 0.006	-9.91; < 0.001
	Радиотерапия	-15.0; 0.004	-13.59; 0.014	-13.3; 0.015	-18.3; 0.002	-15.79; 0.003
	Постигане на ремисия	-3.74; 0.268	-0.516; 0.885	-7.38; 0.041	-3.78; 0.32	-5.59; 0.110
Активни (n=100)	Пол	-14.7; 0.006	-16.02; 0.005	-10.7; 0.051	-17.2; 0.004	-13.9; 0.01
	Радиотерапия	-14.99; 0.042	-14.59; 0.068	-11.93; 0.119	-18.5; 0.027	-15.2; 0.043
	IGF1 индекс	-3.84; 0.102	-2.897; 0.253	-4.93; 0.044	-3.83; 0.148	-4.4; 0.067
	СА	-12.9; 0.098	-9.98; 0.238	-10.97; 0.177	-18.2; 0.04	-14.6; 0.067
Ремисия (n=112)	Възраст	-0.55; 0.01	-0.71; 0.002	-0.374; 0.132	-0.556; 0.017	-0.45; 0.04
	Продължителност на ремисията	-1.09; 0.057	-0.986; 0.103	-0.742; 0.242	-1.585; 0.014	-1.16; 0.055

В – нестандартизиран коефициент; р – стойност на статистическа значимост.

Отделен анализ между половете в групата на ремисия показва, че облъчването (контролирано за възраст и хипопитуитаризъм или хипогонадизъм) е негативен предиктор на всички скорове при мъжете, но не и при жените: общ скор $V=-37.5$, $p=0.011$; физически скор $V=-33.9$, $p=0.008$; скор външен вид $V=-37.4$, $p=0.03$; скор лични взаимоотношения $V=-41.7$, $p=0.013$; психологически скор $V=-39.6$, $p=0.016$. В групата на ремисия се установи сигнификантно по-висок процент на неконтролиран хипогонадизъм сред мъжете спрямо жените – 20.5% (8/39) и 2.7% (2/73) съответно, $p=0.003$. Подобна сигнификантна разлика не бе установена за хипотиреоидизма и хопокортицизма.

5.2. Проспективен анализ

Седемдесет пациенти бяха проследени проспективно. Всички от тях бяха с активност на акромегалията изходно, а към момента на повторна оценка 45 бяха в ремисия в продължение на поне 6 месеца. Сравнителният анализ между пациентите с постигната ремисия при проследяването, е представен на *Табл. 12*. Процентното разпределение по полове беше еднакво за групата с ремисия и групата с персистираща активност - 68.9% (31/45) vs. 68% (17/25) жени, $p=1.0$. Възрастта изходно беше 50.2 ± 11.2 (51; 26-74) спрямо 44.9 ± 10.8 (49; 25-60) съответно, $p=0.06$.

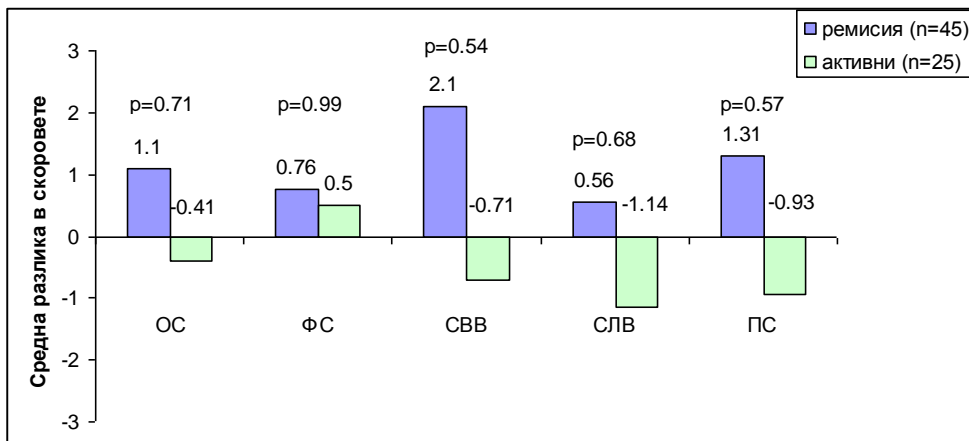
Табл. 12. Сравнителен анализ на клинични и биохимични характеристики при пациентите с лонгитудинално проследяване към момента на поледната визита.

	Ремисия (n=45)	Активност (n=25)	P
PX (mIU/L)	3.1±2.3 (2.3; 0.5-5)	11.9±14.2 (7.5; 0.5-69)	0.008
Разлика спрямо изходно на PX (mIU/L)	17.3±23.6 (8.2; 0.3-100.4)	5.8±11.3 (1.4; -9.8-31)	0.003
IGF-1 (nmol/l)	26.0±8.8 (25.2; 5.6-41)	60.4±37.5 (51.9; 25.6-192)	<0.001
IGF-1 индекс	0.6±0.2 (0.6; 0.1-1.0)	1.5±0.9 (1.3; 0.6-4.7)	<0.001
Разлика спрямо изходно на IGF-1 (nmol/l)	52.7±38.8 (44.1; 14.8-230)	22.8±37.3 (23.1; -92-105)	<0.001
Време между двете оценявания (месеци)	29.3±18.8 (25; 9-72)	29.6±19.7 (22; 6-72)	0.948
Време след достигане на ремисия (месеци)	15.7±9.8 (12; 9-54)		
Време след диагностициране (години)	11.9±8.2 (11; 2-33)	14.2±9.4 (13; 1-37)	0.302
TCA			
1 n(%)	31 (68.9)	12 (48)	0.124
2 или повече n(%)	14 (31.1)	11 (44)	0.074
Радиотерапия n(%)	13 (28.9)	6 (24)	0.782
ДА n(%)	9 (20)	4 (16)	0.31
СА n(%)	20 (44.4)	10 (40)	0.804
СА+ДА n(%)	2 (4.4)	4 (16)	0.177
PAPX n(%)	4 (8.9)	3 (12)	0.694
Хипопитуитаризъм n(%)	13 (28.9)	6 (24)	0.782

TCA – трансфеноидална аденомектомия; ДА – допаминов агонист; СА – соматостатинов аналог; PAPX – рецепторен антагонист

Средната разлика между скоровете (Δ = скор при проследяване – изходен скор) беше по-голяма при пациентите с постигната ремисия спрямо тези с персистираща активност на заболяването, но без да достига статистическа значимост (Фиг. 6).

Фиг. 6. Средна разлика в скоровете при пациентите с лонгитудинално проследяване



ОС – общ скор; ФС – физически скор; СВВ – скор външен вид; СЛВ – скор лични взаимоотношения; ПС – психологически скор.

В зависимост от приложеното лечение към момента на последната визита пациентите бяха разделени на 4 групи: хирургия (оперирани пациенти без адювантно медикаментозно лечение), ДА (пациенти на лечение с допаминов агонист), СА (пациенти на лечение със Sandostatin LAR) и Пегвисомант (пациенти на лечение с PAPX). Табл. 13 представя средната разлика между скоровете (Δ = скор при проследяване – изходен скор) при пациентите на фона на приложеното лечение. Един пациент не можа да намери място в нито една от четирите групи, тъй като при него ремисията бе в резултат на приложена радиотерапия.

Табл. 13. Средна разлика в скоровете при пациентите с лонгитудинално проследяване в зависимост от приложеното лечение.

	Хирургия (n=11)	ДА (n=14)	СА (n=37)	Пегвисомант (n=7)	P
Разлика в ОС	3.51±26.1	-5.76±15.3	2.39±14.2	-3.25±6.8	0.359
Разлика във ФС	1.43±34.5	-3.12±18.9	2.36±20.5	-3.13±11.4	0.842
Разлика в СВВ	2.93±24.6	-7.39±18.9	4.83±15.5	-7.14±10.3	0.096
Разлика в СЛВ	6.5±25.7	-7.14±15.7	- 0.001±13.7	0.51±9.9	0.227
Разлика в ПС	4.71±24.2	-7.27±15.7	2.41±12.5	-3.32±6.0	0.147

ОС – общ скор; ФС – физически скор; СВВ – скор външен вид; СЛВ – скор лични взаимоотношения; ПС – психологически скор; ДА – допаминов агонист; СА – соматостатинов аналог.

Използвахме логистичен регресионен анализ за установяване на факторите, свързани с вероятност за подобрение в динамика на всяка една от скалите на въпросника.

Приложението на Сандостатин ЛАР след корекция за възраст, време от диагностицирането, постигане на ремисия, наличие на хипопитуитаризъм, предходна радиотерапия и съответен изходен скор бе свързано с подобряване общата скала OR 3.14 (95% CI 1.035-9.515), **p=0.043** и подскалата външен вид. OR 4.16 (95% CI 1.29-13.44), **p=0.017**, но не и в другите скали. При заместване на Сандостатин ЛАР с хирургично лечение или приложение на ДА не бе установено значимо влияние на последните два подхода в нито една от скалите.

Резултатите от мултивариационен анализ, включващ възраст, пол, постигане на ремисия, съответен изходен скор, време от диагностицирането, наличие на дефицит на поне една преднохипофизарна ос, хирургична интервенция без адювантно медикаментозно лечение, предшестваща радиотерапия, приложение на ДА и приложение на СА са показани на *Табл. 14*. Изключени трима пациенти с IGF-1 под долна граница на нормата.

Табл. 14. Логистичен регресионен анализ на факторите с предиктивно значение за подобрието в скоровете при лонгитудинално проследяваните пациенти (n=67)

	Общ скор OR (95%CI), p	Физически скор OR (95%CI), p	Скор външен вид OR (95%CI), p	Скор лични взаимоотношения OR (95%CI), p	Психологически скор OR (95%CI), p
Възраст в год.	0.97 (0.92-1.03), 0.357	0.94 (0.88-1.003), 0.063	1.0 (0.95-1.07), 0.761	1.0 (0.96-1.08), 0.54	0.98 (0.93-1.04), 0.54
Ремисия (да vs. не)	4.09 (1.18-14.2), 0.026	1.08 (0.32-3.64), 0.904	1.4 (0.42-4.65), 0.578	1.4 (0.43-4.44), 0.593	1.6 (0.51-4.85), 0.436
Изходен скор	0.97 (0.94-0.997), 0.032	0.95 (0.92-0.98), 0.001	0.97 (0.95-0.99), 0.03	0.98 (0.96-1.008), 0.189	0.98 (0.96-1.006)
Хипопитуита ризъм (не vs. да)	5.59 (0.93-33.48), 0.059	3.02 (0.53-17.17), 0.213	6.81 (1.1-41.9), 0.039	0.54 (0.12-2.47), 0.423	1.5 (0.3-7.49), 0.62

ОБСЪЖДАНЕ

Сътрудничеството между шестте университетски ендокринологични клиники и клиниката по неврохирургия доведе до създаването на национална база данни за акромегалия, обхващаща ретроспективно пациенти от средата на 60-те години до наши дни и подлежаща на проспективно обновяване. Единственото предшествашо проучване върху разпространението на акромегалията у нас датира от 1978 год.

Общата честота на акромегалия за българската популация, приблизително 48 случая/милион и заболяемост приблизително 2 новооткрити случая/милион/година не се различават съществено от тези, посочени в преобладаващата част от литературните данни – заболяемост между 1.9-6 случая/милион/година и болестност между 36-125 случая/милион. Наблюдава се лек спад в заболеваемостта през последното десетилетие. Съществена роля вероятно играят промените социално-икономически условия, както и ограничаването на достъпа на болните до специализирана ендокринологична помощ. Възможно е и новите стриктни критерии, основани на повишената чувствителност на диагностичните методи също да допринасят за наблюдаваната тенденция. В този период се появиха първите международни и европейски съгласувани указания за поставянето на диагноза акромегалия, както и за преценка на ремисията на заболяването.

От последните години финландската и малтийската база данни претендират за пълно обхващане на пациентите с акромегалия, подобно на популационното проучване в областта Лиеж, Белгия. Прави впечатление съизмеримите показатели на заболяемост (4 случая/милион/година) и болестност (114-125 случая/милион население) в горепосочените 3 проучвания, които са близки и до данните от голямо международно проучване, базирано на над 860000 души – болестност от максимум 151 случая/милион население. Подобна честота е няколко пъти по-голяма от установената при нас, както и при голяма част от другите европейски бази данни. Възможно обяснение за тази разлика с нашето проучване би могло да се търси в наличието на значителен брой пациенти, които не попадат в специализираните ендокринологични центрове в страната. В подкрепа на това предположение е и наличието на пациенти, оперирани в основния неврохирургичен център, специализиран в операции на

хипофизата, които не са посетили нито една от университетските ендокринологични клиники в страната. На базата на горепосочените наблюдения можем да предположим, че е нужно повишено внимание за заболяването и по-тясна мултидисциплинарна колаборация между общопрактикуващите лекари, ендокринологите, интернистите, гинеколозите, стоматолозите, рентгенолозите и хирурзите.

Според нашата база данни акромегалията се диагностицира най-често между 40 и 50 год. възраст, средно на около 43 год., което е и в съответствие с литературните данни. Установява се значително по-висока честота на заболяването при жените в сравнение с мъжете – 63 спрямо 37%. Преобладаване на женския пол е наблюдавано в германската популация, баския регион, областта Уест Мидланд във Великобритания и във Франция. От друга страна, по-висока честота при мъжете се съобщава в канадско проучване (n=103 с 58% мъже).

Подобно на други бази данни честотата на макроаденомите при диагностициране беше приблизително два пъти повече спрямо тази на микроаденомите.

Смъртност при акромегалия

Според литературните данни нелекуваната акромегалия е свързана с 2 до 3 пъти повишена смъртност в сравнение със съпоставими по възраст и пол контроли. Най-честите причини за смърт са сърдечно-съдовите (30-62.5%), раковите (9-50%) и респираторните заболявания (3-25%). Тенденцията за повишена смъртност е обратима при достигане на нива на PХ под 2-2,5 ng/ml в някои проучвания или достигане на IGF-1 до границите на нормата, съобразени с пола и възрастта в други.

Подобно на редица други проучвания в нашата кохорта се установи повишена съдова смъртност спрямо общата популация СКС 2.31 (95% СІ 1.49-3.13) за сърдечносъдови и СКС 3.54 (95% СІ 2.03-5.06) за мозъчносъдови причини. От друга страна, по-новите изследвания показват тенденция за покачване на очакваната продължителност на живота при пациентите с акромегалия. Предполага се, че по-голямата преживяемост се дължи на по-строгите критерии за ремисия и въвеждането на съвременното медикаментозно лечение със соматостатинови аналози и PАРХ. В съгласие с тези данни е и нормалната продължителност на живота в италианската кохорта със СКС 0.66 (95% СІ 0.27-1.36). Поради финансови ограничения в българското здравеопазване до 2008 год. единственото достъпно

медикаментозно лечение са били допаминовите агонисти (Bromocriptine and Cabergoline), които се отличават с по-ниска ефективност спрямо СА за контрол на акромегалията. Липсата на СА и PAX и по-ниската ефективност на ДА е най-вероятното обяснение за по-честото приложение на хирургично лечение и радиотерапия в сравнение с италианската кохорта (*Табл. 2*). Тези разлики в терапевтичния подход водят до значително по-добър биохимичен контрол на заболяването в Кампания спрямо нашите пациенти, и то основно за сметка на адювантното медикаментозно лечение (*Табл.3*). Съгласно очакванията ни, смъртността в българската кохорта беше значимо по-висока спрямо италианската, оценена чрез абсолютния брой на починалите пациенти (71 спрямо 7 починали пациенти, $p < 0.001$) (*Фиг.2*). Данните от фигурата се потвърждават и от стандартизирания коефициент на смъртност на общата смъртност, който е значимо по-висок за нашите пациенти 2.0 (95% CI 1.54-2.47).

По-високата обща, сърдечносъдова и мозъчносъдова смъртност обаче, са близки до тези на общата популация при пациентите в ремисия (*Табл. 4*). Последната стойност на РХ (или надира на РХ в хода на ОГТТ) се очертава като един от факторите с най-силно изразена предиктивна стойност по отношение на смъртността в редица уни- и мултивариационни регресионни анализи. В синхрон с подобни данни и в нашето проучване РХ към момента на последната визита е независим предиктор за смъртност (*Табл. 5*). Независимата роля на IGF-1 не бе изследвана в мултивариационния анализ поради малкия брой на починали пациенти с наличен IGF-1.

Спорна е ролята на сърдечно-съдовите рискови фактори като артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия, за смъртността. Унивариационният Cox-регресионен модел показва, че в нашата кохорта адекватният контрол на тези придружаващи заболявания е свързан с по-добра прогноза за преживяемост. По литературни данни независимата предиктивна роля на артериалната хипертония и/или захарния диабет е демонстрирана само в няколко проучвания. В по-голямата част от проучванията независимата предиктивна роля на тези фактори се губи в мултивариационния регресионен анализ, където водещ фактор за повишена смъртност остава неовладяната хормонална хиперсекреция. Подобно наблюдение може да се обясни със зависимостта на сърдечно-съдовите и метаболитни отклонения от хормоналния контрол на акромегалията. В синхрон с тези разсъждения, в нашата кохорта наличието на

неконтролирани артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия изгубиха независимата си предиктивна роля в мултивариационния анализ.

По отношение на влиянето на терапевтичния подход върху смъртността в последните години се показва пагубния ефект на радиотерапията и по-специално на конвенционалната телегаматерапия върху мозъчно-съдовата система. Литературните данни показват, че облъчените пациенти имат по-висока смъртност спрямо общата популация и допълнително приложението на телегаматерапия е независим предиктор за смъртност от мултивариационните регресионни анализи. В нашето проучване при облъчените пациенти вероятността за мозъчно-съдова смърт бе 7 пъти над очакваната – СКС 7.15 (95% CI 2.92-11.37), докато вероятността за смърт поради друга съдова причина не бе сигнификантно увеличена (*Табл. 4*). Подобни бяха и резултатите, получени от регресионния Cox анализ – радиотерапията се оказва силен независим предиктор за мозъчно-съдова смъртност.

Хипопитуитаризмът е друг фактор, който би могъл да бъде свързан с повишена смъртност. Такава е била установена при пациенти с хормонесекретиращи хипофизни аденоми, но влиянието върху смъртността при акромегалия е дискутабилно. Рискът от хипопитуитаризъм се увеличава с нарастването на аденома и с увеличаване на времето след облъчване. В нашата кохорта, подобно на данните от повечето проучвания, не се установи влияние на хипопитуитаризма върху смъртността. От друга страна Sherlock и сътр. съобщават за повишен риск от смъртност при пациенти с АКТХ дефицит, и особено в подгрупата на заместващо лечение с по-високи дози хидрокортизон (>25 мг/ден).

Лечение на акромегалията

Съществуват три основни метода на лечение при акромегалия, които могат да се комбинират: хирургично, медикаментозно лечение и радиотерапия. Хирургичното лечение на хипофизните аденоми, и по-специално трансфеноидалната аденомектомия, е все още метод на първи избор при пациенти с акромегалия. Операцията може да доведе до излекуване на близо 90% от пациентите с микроаденомите и 40-60% от пациентите с неинвазивните макроаденоми. Освен това, дори и само отбременяваща, хирургичната интервенция подобрява отговора към соматостатиновите аналози поради редуциране на туморната маса и намаляване на хормоналната активност.

Общият процент на излекувани пациенти след хирургично лечение бе 28.8% приблизително 8 години след интервенцията. Този резултат се различава съществено от резултатите на специализираните неврохирургични центрове, цитирани малко по-горе, но е много близък до резултати, публикувани в другите национални регистри – между 16.9 - 38.8%. В последните десет години бе наблюдавано значимо подобряване на хирургичните резултати (*Фиг 3*), което подобно на литературните данни вероятно се дължи на по-големия брой пациенти, оперирани в специализирания неврохирургичен център, както и в увеличаването на опита и уменията на основния неврохирургичен екип.

Поради късното въвеждане на СА и PАРХ в клиничната практика до 2008 год. допаминовите агонисти (Bromocriptine и Cabergoline) са единствените достъпни медикаменти. Поради това смятаме, че нашето проучване представя обективно потенциала на допаминовите агонисти в реални условия и при неселектирани пациенти. Адювантното лечение с Бромокриптин след неуспешна операция довежда до ремисия на акромегалията при 18.8% от нашите пациенти към момента на последния терапевтичен курс с медикамента, в съответствие с литературните данни. Обикновено към момента на последната визита редица регистри посочват значително по-голям процент (до 56% в Британския регистър), което се обяснява с преселекция на пациенти с вече демонстриран добър отговор към медикамента.

Лечението с Cabergoline е по-ефективно от това с Bromocriptine – 31.1% от нашите пациенти постигат нормализиране на РХ и/или IGF-1 към момента на последния терапевтичен курс с медикамента, в съответствие с данните от скорошен мета-анализ.

Отговорът към допаминовите агонисти се влияе от различни фактори. Известно е, че по-ниската изходна активност на заболяването благоприятства отговора към медикаментите. По-ниската изходна хормонална активност бе независим предиктор за отговора към терапията с Bromocriptine и с гранична значимост по отношение на терапията с Cabergoline (*Табл. 7*).

Фактор с дискутабилно влияние върху вероятността за ремисия е наличието на хиперпролактинемия. В нашата кохорта наличието на хиперпролактинемия не бе с предиктивна стойност за изхода от лечението. Трябва да се има предвид обаче, че броят на пациентите с хиперпролактинемия беше сравнително малък, което затруднява надеждната интерпретация на анализа.

Sandret и сътр. установяват , че дозата на Cabergoline е свързана с редуцията на IGF-1. В нашата кохорта по-високата седмична доза на Cabergoline бе негативен независим предиктор за отговора към лечението, отразяващо най-вероятно изходна резистентност към медикамента.

В нашето проучване предшестващата радиотерапия се оказа най-силният независим предиктор за ремисия при лечение с Cabergoline (Табл. 7). Действително, наличието на предшестваща радиотерапия затруднява анализа относно независимия ефект на медикамента. Известно е, че с увеличаване на времето от началото на облъчването хормоналната активност постепенно намалява. При подобни пациенти освен по-ниска изходна активност се наслаждава и ефектът на радиотерапията върху действието на медикамента. За да оценим независимия потенциал на двата медикамента преизчислихме процента на ремисия при необлъчени пациенти – 16.3% при пациенти на фона на Bromocriptine и 18.2 % на фона на Cabergoline. Необходим е внимателен подбор на подходящи пациенти, тъй като ДА имат неоспорими предимства – ниска цена, удобен перорален прием и нисък процент на страничните ефекти.

Адювантното лечение със соматостатинов аналог (Sandostatin LAR) доведе до нормализиране на PХ и IGF-1 при 38.6% от пациентите към момента на последния терапевтичен курс и 67.5% от пациентите лекувани с медикамента към момента на последната визита. В други европейски регистри съобщават за постигане на биохимичен контрол между 45 - 68.9% от пациентите, използвайки разнообразни критерии за ремисия и дозов режим.

Отговорът към терапията със СА се повлиява от различни фактори – генетични, възраст, пол, изходни хормонални нива, продължителност на лечението, дозов режим. По-ниските изходни нива на PХ и IGF-1 се оказаха предиктори за отговора към терапията в унивариационния анализ, но значимостта им се изгуби в мултивариационния анализ, където липсата на туморен остатък и по-голямата възраст останаха със значима предиктивна стойност (Табл. 9). На базата на този резултат можем да предположим, че по-ниската хормонална активност е маркер за по-малка агресивност на заболяването, наблюдавано при по-възрастните пациенти без туморен остатък.

При случаите с недостатъчен или липсващ отговор към СА се преминава към лечение с PАРХ или комбинирана терапия с

различните медикаменти. Според литературните данни добавянето на допаминов агонист към оптимална терапия със СА води до нормализиране на IGF-1 в 30-56% от случаите. В нашата кохорта нормализиране и на двата показателя бе наблюдавано при 25% от пациентите (5 от 20), а нормализиране на IGF-1 при 35% (7 от 20).

Лечението с Pegvisomant, самостоятелно или в комбинация с Cabergoline и/или Sandostatin LAR, доведе до нормализирането на IGF-1 при 61% от нашите пациенти (8 от 13). Този резултат е много близък до данните от AcroSTUDY, базиращи се на повече от 1000 пациенти. Приблизително 63% от пациентите лекувани с Pegvisomant са с нормален IGF-1 пет години от началото на лечението със средна доза около 18.5 мг дневно.

Приблизително 1/3 от нашите пациенти са лекувани с радиотерапия (основно конвенционална телегаматерапия), което е близо до данните на други регистри. Към момента на последната визита около 35% от нашите пациенти са в ремисия без адювантно медикаментозно лечение приблизително 10 год. след облъчването. Подобни са резултатите на германския, испанския и белгийския регистър – между 34-42%, а в британския регистър нормализиране на IGF-1 се наблюдава при 63% от пациентите. В съответствие с литературните данни се наблюдава висок процентът на дефицит в преднохипофизарните оси и в нашата кохорта (Фиг. 4). Според съвременните препоръки радиотерапията се препоръчва едва на трети етап от лечението.

Към момента на последната визита 51.5% от нашите пациенти са с ремисия на заболяването. Последните 5 години на проучването се характеризират със значително покачване на броя на пациентите с постигната ремисия 70.3% спрямо 35.2% , което обясняваме с навлизането на СА, PAPX в клиничната практика и редовното проследяване на пациентите. В другите европейски регистри обща ремисия се наблюдава между 46-76%.

От друга страна, ретроспективният анализ върху лечението на акромегалията потвърждава данните от проучването върху смъртността – огромен процент от пациентите са изгубени от проследяване и именно тези пациенти са със значимо по-лош контрол от редовно проследяваните. Наличието на такъв голям процент от пациенти с неадекватно проследяване алармира за пропуски в системата, които биха могли да се преодолеят чрез подобряване на комуникацията както с пациентите, така и с първичната и специализираната медицинска помощ. Откриването и насочването на

изгубени от проследяване пациенти към референтните центрове е важно, тъй като там е мястото, където хормоналната оценка е стандартизирана и лечението е адекватно, а адекватното лечение води до възстановяване на иначе намалената очаквана продължителност на живота.

Качество на живот

В литературата данните относно връзката между качеството на живот и биохимичния контрол са противоречиви. Подобно на резултатите от нашата трансверзална група, няколко други проучвания не установяват значимо по-високи скорове на AcroQoL, съответстващи на по-добро качество на живот, при пациентите в ремисия спрямо пациентите с активност на заболяването. Нещо повече, някои студии (в Белгия и Турция) съобщават за значимо по-високи скорове при активните спрямо пациентите в ремисия. Подобна тенденция се наблюдава и при мъжете в нашата група, но без да достига статистическа значимост (*Фиг. 5*).

От друга страна повечето лонгитудинални проучвания демонстрират подобрение в качеството на живот след приложеното лечение. Ние установихме по-висока, но недостигаща статистическа значимост средна разлика между крайните и изходните скорове при пациентите с постигане на ремисия спрямо тези с персистираща активност на заболяването в лонгитудиналната ни група (*Table 12*).

Противоречиви са и резултатите от корелационните анализи между биохимичните показатели и качеството на живот. В нашата трансверзална група мултивариационният регресионен анализ показва независимата роля на ремисията на заболяването върху подskalата външен вид. Липсата на ремисия се свързва със значимо влошаване на субskalата външен вид (*Табл 11*). Изглежда, че не е и без значение степента на активност на акромегалията, тъй като в подгрупата на неконтролираните пациенти IGF-1 запазва ролята си на предиктор на подskalата външен вид (*Табл. 11*). Силното влияние на IGF-1 именно върху тази скала не е учудващо, тъй като активната акромегалия е свързвана с оток на меките тъкани.

В проспективната ни група логистичният мултивариационен анализ показва, че постигането на ремисия е независим предиктор за подобрение на общата скала от AcroQoL след изключването на 3 пациенти с IGF-1 под долната граница на съобразените с възрастта граници – OR 0.24 (0.07-0.85), $p=0.026$ (*Табл. 14*). Като цяло в нашето

проучване сравнителните анализи между пациентите в ремисия и активност не можаха да покажат по категоричен начин предимството на биохимичния контрол за по-добро качество на живот и тази връзка става очевидна едва в регресионните анализи, които отчитат взаимното влияние на няколко фактора едновременно. Едно логично обяснение на това наблюдение е наличието на допълнителни фактори, освен хормоналния контрол, които повлияват качеството на живот и се намират в тясна взаимовръзка помежду си.

Подобен фактор, влияещ върху качеството на живот, е продължителността на заболяването. По-продължителното време на постигната ремисия е негативен предиктор на субскалата лични взаимоотношения (*Табл. 11*). Нашите резултати предполагат, че качеството на живот прогресивно се влошава независимо от постигнатия биохимичен контрол и независимо от възрастовите промени. Обяснение може да се търси в наличието на необратими промени, особено във външния вид, въпреки постигането на контрол на заболяването. Освен това, акромегалията е хронично заболяване и дори и в ремисия, контролът включва редовни визити в болнична обстановка и употребата на медикаментозно лечение за цял живот в голяма част от случаите, което вероятно влошава субективното усещане за здраве.

По отношение на различните видове лечение, нашето проучване показва, че радиотерапията има сериозен негативен ефект върху различни скорове от използвания въпросник (*Табл. 11*). Радиотерапията се свърза с по-лошо качество на живот и в редица други проучвания, но не във всички. Предполагат се различни механизми за влияние върху качеството на живот. Известно е, че в дългосрочен план облъчването може да влоши неврокогнитивните функции. От друга страна радиотерапия се прилага при пациенти с по-агресивен ход на заболяването, при които хирургичното и фармакологичното лечение са се оказали неефективни по отношение на хормоналния контрол. Така, поради наличието на по-продължителна хормонална хиперсекреция за по-дълъг период от време се създават условия за възникване на необратими изменения в по-голяма степен, особено в мускулно-скелетния апарат и външния вид на пациентите, водещи от своя страна до влошено качество на живот.

Освен това, след облъчване броят на пациентите с хипопитуитаризъм, както и броят на дефицитните преднохипофизарни

оси прогресивно се увеличава. Наличието на поне един преднохипофизарен дефицит бе негативен предиктор за подобрене на подskalата външен вид, с гранично влияние върху подобренето в общата скала (*Табл. 14*). Литературните данни по отношение на влиянието на хипопитуитаризма нямат категоричен характер.

Съществуват данни за влияние на фармакотерапията върху различни скали на AcroQoL. Hуа и сътр. , както и Postma и сътр установяват, че пациентите в ремисия на фона на СА имат по-лошо качество на живот спрямо тези, които не са лекувани със СА. Обяснение на тези данни може да се търси в теорията за екстрахепатална акромегалия, според която при някои пациенти на лечение със СА се наблюдава повишена активност на РХ в екстрахепаталните тъкани на фона на нормален серумен IGF-1. От друга страна в едно скорошно лонгитудинално проследяване Mangupli и сътр. демонстрират подобрене в общата скала на AcroQoL след приложение на Sandostatin LAR. Нашето проучване е в подкрепа и на двете крайни наблюдения. Приложението на Sandostatin LAR е негативен предиктор на подskalата лични взаимоотношения при пациентите с активност на акромегалията от трансверзалната група (но не и в подгрупата с ремисия) (*Табл. 11*). Едно от обясненията би могло да бъде нуждата от продължително приложение на неефективно лекарство в инжектабилна форма. В същото време в лонгитудиналната ни група лечението със СА е предиктор за подобрене на общата скала с OR 3.14 (95% CI 1.035-9.515), $p=0.043$ и подskalата външен вид с OR 4.16 (95% CI 1.29-13.44), $p=0.017$. Необходимо е разграничаването между моментното състояние на качеството на живот, каквото е в трансверзалната група и промяната в динамика под влияние на различни фактори, както е в лонгитудиналната група. Негативно влияние върху моментното субективно възприятие за здраве не си противоречи с възможността за индивидуално подобрене спрямо изходното ниво. Подобна привидна дисконкордантност може да се обясни и с наличието на различна комбинация от изходни фактори, влияещи върху качеството на живот.

В нашето проучване установихме влияние на още няколко фактора върху скалите от AcroQoL. В трансверзалната ни група мъжете с активност на заболяването имаха статистически значимо по-високи скорове на всички скали спрямо жените (*Фиг.5*) и съответно женският пол бе негативен предиктор за качеството на живот, особено при неконтролираните пациенти (*Табл. 11*). Като цяло съществуват полови

различия както във възприятието, така и в отговора към лечението и бъдещи проучвания с подходящ дизайн биха могли хвърлят повече светлина върху този въпрос.

Възрастта също е фактор, който очаквано влияе върху субективното възприятие за здраве. Възрастта бе негативен предиктор за всички скали на AstroQoL, с изключение на подskalата външен вид при пациентите в ремисия (*Табл. 11*). Голяма част от други студии обаче, не откриват подобна връзка. Интересно наблюдение в проспективната ни група бе негативната предсказваща стойност на изходния скор върху подобрието на общата, физическата скали и подskalата външен вид, което предполага, че не можем да очакваме допълнително подобрене при пациенти с много добро изходно качество на живот. Това също е въпрос, който подлежи на доизясняване в бъдещи проучвания.

На базата на всички наблюдения можем да заключим, че качеството на живот е комплексен проблем, който се определя от сложната взаимовръзка между разнообразни фактори и за чието решаване е необходим индивидуализиран и интердисциплинарен подход.

ИЗВОДИ

1. Заболяемостта от акромегалия в България според българската база данни е близка до тази в останалите европейски регистри. Наблюдава се тенденция за спад в заболяемостта през последната декада, предполагащо повишено внимание за откриване на нови случаи.

2. Болестността е близка до голяма част от европейските регистри, но далеч по-ниска от съвременните популационни проучвания.

3. Общата смъртност при пациентите с акромегалия е приблизително два пъти по-голяма от тази на общата популация и значимо по-висока спрямо тази в сравнима кохорта с италиански пациенти.

4. Смъртността при пациентите с постигната ремисия на акромегалията е близка до тази в общата популация. Основен отрицателен предиктор за смъртност е хормоналният контрол на заболяването.

5. Радиотерапията е независим предиктор за повишена мозъчно-съдова смъртност. При облъчените пациенти мозъчно-съдовата смъртност е приблизително седем пъти по-висока спрямо общата популация.

6. Съвременното медикаментозно лечение е свързано с увеличаване на преживяемостта чрез увеличаване на процента на пациентите с постигнат контрол на акромегалията и намаляване на необходимостта от радиотерапия.

7. Процентът на успеваемост от хирургичното лечение значително се увеличава през последната декада, достигайки 75% при микроаденомите. Този резултат потвърждава ролята на опитността на неврохирургичния екип за изхода от хирургичното лечение.

8. Основни предиктори за отговор към лечението с ДА са изходните хормонални нива и предхождащата радиотерапия (за лечение с Cabergoline)

9. Лечението с допаминови агонисти може да доведе до контрол на заболяването при по-малко от (20%) от необлъчените пациенти. Допаминовите агонисти остават подходяща алтернатива пред соматостатиновите аналози при пациенти с ниска изходна активност на заболяването поради икономическата си ефективност, пероралния начин на приложение и добрия профил на безопасност.

10. Sandostatin LAR е ефективен при приблизително 40% от пациентите. Пациенти с агресивен ход на заболяването (млада възраст при диагностицирането, наличие на постоперативен остатък, висока изходна хормонална активност) са с по-малка вероятност за отговор към терапията.

11. Радиотерапията (предимно конвенционална телегаматерапия) води до ремисия при приблизително една трета от пациентите, което е в съответствие с други европейски регистри. Наблюдава се значителен процент на дефицит на другите преднохипофизарни оси.

12. Контролът на акромегалията значимо се повишава през последните 5 години (70.3 спрямо 35.2%), обясняващо се с въвеждането на СА и PAPX в клиничната практика, повишената успеваемост на хирургичното лечение и редовното проследяване на пациентите

13. Огромен процент от пациентите с акромегалия в България не посещават редовно университетските ендокринологични центрове, където е мястото за адекватно проследяване и лечение на акромегалията.

14. Постигането на ремисия се отразява в най-голяма степен на скалата за външен вид от въпросника, оценяващ качеството на живот при акромегалия – AcroQoL, а в динамика е свързано с подобряване на общата скала.

15. Основни негативни предиктори са възрастта, женският пол и предхождащата радиотерапия. При пациентите в ремисия продължителността на ремисията е свързана с влошаване на скалата за лични взаимоотношения и в по-малка степен на общата скала и психологическата скала, вероятно поради настъпили необратими промени.

16. Лечението на пациентите с акромегалия (по-специално със СА) е свързано с подобряване на общата скала и подскалата за външен вид, макар да се установява негативно влияние при пациенти с активност на заболяването при моментната оценка на качеството на живот.

ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН И НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

- Създадена бе първата електронна клинична база данни за акромегалия в България, обхващаща пациентите с акромегалия в страната, лекувани в университетските ендокринологични центрове в страната. Изчерпателните данни за всеки един пациент от диагностицирането му до последната му визита дават възможност за редица ретроспективни и проспективни проучвания.

- Актуализирани бяха данните за заболяемостта и болестността от акромегалия в България след първите анализи, извършени средата на 70-те години.

- Извършена бе първата за страната оценка на смъртността при пациенти с акромегалия и бяха показани факторите, определящи повишената смъртност.

- Извършено бе сравнително проучване с италианска кохорта от пациенти, показващо благоприятното влияние на съвременните медикаменти (соматостатиновите аналози и рецепторния антагонист на растежния хормон) за преживяемостта.

- Въз основа на базата данни се оцени ефективността на различните терапевтични възможности при акромегалия в дългосрочен план – хирургично лечение, лечение с допаминови агонисти, соматостатинови аналози и рецепторен антагонист на растежния хормон, радиотерапия, комбиниран подход.

- Установиха се предикторите за отговор към определен тип лечение, което позволява създаването на определени терапевтични алгоритми.

- За първи път в страната бе изследвано качеството на живот при пациенти с акромегалия чрез въпросник – AcroQoL, специфичен за заболяването.

- Категорично бе показана ролята на постигането на ремисия, терапевтичния подход и редица други фактори за качеството на живот, както към определен момент, така и в динамика.

- Въвеждането на въпросника в клиничната практика е надеждно средство за бърза, лесна и ефективна оценка на качеството на живот на пациентите с акромегалия и нуждата от интердисциплинарен подход за подобряването му.

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **S. Vandeva**, M. Yaneva, E. Natchev, A. Elenkova, K. Kalinova, S. Zacharieva. Disease control and treatment modalities have impact on quality of life in acromegaly evaluated by Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Endocrine* 2015 DOI: 10.1007/s12020-014-0521-6

2. **S. Vandeva**, A. Elenkova, E. Natchev, G. Kirilov, D. Tcharaktchiev, M. Yaneva, K. Kalinov, M. Marinov, K. Hristozov, Z. Kamenov, M. Orbetzova, J. Gerenova, I. Tsinlikov, S. Zacharieva. Treatment Outcome Results from the Bulgarian Acromegaly Database: Adjuvant Dopamine Agonist Therapy is Efficient in Less than One Fifth of Non-irradiated Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: DOI: 10.1055/s-0034-1389987

3. Annamaria Colao, **Silvia Vandeva**, Rosario Pivonello, Ludovica Francesca Stella Grasso, Emil Nachev, Renata S Auriemma, Krasimir Kalinov and Sabina Zacharieva. Could different treatment of acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). *Eur J Endocrinol.* 2014; 171 :2 263–273

4. Matrozoza J, **Vandeva S** and Zacharieva S. Case Report: A case report of acromegaly associated with primary aldosteronism [v2; ref status: indexed, <http://f1000r.es/3ke>] *F1000Research* 2014, 3:58 (doi: 10.12688/f1000research.3-58.v2)

5. **Въндева С.**, М. Андреева, М. Орбецова, Д. Чаръкчиев, Г. Кирилов, А. Еленкова, И. Атанасова, Е. Начев, М. Янева, Ф. Куманов, А. Томова, М. Маринов, К. Калинов, К. Христов, З. Каменов, Ж. Геренова, Ив. Цинликов, С. Захариева. Акромегалията в България – епидемиологична характеристика чрез национална база данни. *Ендокринология*; том XV, книжка 3, 2010; 142-150

6. Чаръкчиев Д., Димитров Х., Захариева С., Маринов М., **Въндева С.**, Василев В., Янева М., Еленкова А., Начев Е., Кирилов Г., Атанасова И., Иванова Р. База данни за пациенти с хипофизни и адренални тумори. *Социална Медицина*; 2-3, 2010; 73-79

7. **Силвия Въндева**, Емил Начев, Сабина Захариева. Качество на живот при пациенти с акромегалия. *Наука Ендокринология.* 2010; 2: 92-93.

УЧАСТИЯ В МЕДИЦИНСКИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

Национални медицински форуми

1. **Силвия Вълдева.** Акромегалия в България. Диагностика, терапия и проследяване – успехи и предизвикателства. *4-та Национална Конференция за Редки Болести и Лекарства Сираци. 13-14 Септември 2013 г. гр. Пловдив*

2. **Силвия Вълдева.** Сърдечно-съдова смъртност при пациенти с акромегалия. *Училище кардиология. Кардио-ендокринология и ендокринология. 5-7 април 2013, гр. Правец*

3. D. Tcharaktchiev, H. Dimitrov, S. Zacharieva, M. Marinov, **S. Vandeva**, V. Vasilev, M. Yaneva, A. Elenkova, E. Nachev, G. Kirilov, I. Atanasova, R. Ivanova. Data base for systemic registration of patients with pituitary and adrenal tumors. 7th Black Sea Neurosurgical Congress. XX National Congress of Neurosurgery. 17-20 November 2011, Bulgaria

4. **Силвия Вълдева,** Сабина Захаријева, Мария Андреева, Мария Орбецова, Димитър Чаръкчиев, Георги Кирилов, Атанаска Еленкова, Емил Начев, Мария Янева, Филип Куманов, Анелия Томова, Марин Маринов, Красимир Калинов, Кирил Христозов, Здравко Каменов, Жулиета Геренова, Иван Цинликов. Разширена база данни за ендокринологичните заболявания – епидемиологични данни за акромегалия. *IX Национален конгрес по ендокринология, 15-17 април 2010, Пловдив*

5. **Силвия Вълдева,** Емил Начев, Йоанна Матрозова, Красимир Калинов, Сабина Захаријева. Оценка на качеството на живот при пациенти с акромегалия. *IX Национален конгрес по ендокринология, 15-17 април 2010, Пловдив*

6. Чаръкчиев Д., Х. Димитров, С. Захаријева, М. Маринов, **С. Вълдева,** В. Василев, М. Янева, А. Еленкова, Е. Начев, Г. Кирилов, И. Атанасова, Р.Иванова. Разширен регистър и клинични бази данни за пациенти с ендокринни тумори. *IX Национален конгрес по ендокринология, 15-17 април 2010, Пловдив*

Международни медицински форуми

1. **Silvia Vandeva.** Comparative analysis of different treatment outcome in acromegaly. Results from the Bulgarian Acromegaly Database. XVI ENEA Congress, 10-13 September 2014 Sofia, Bulgaria; oral presentation

2. A. Elenkova, V. Vasilev, J. Matrozoza, M. Yaneva, **S. Vandeva**, E. Natchev, D. Tcharaktchiev, G. Kirilov, I. Atanasova, M. Orbetsova, Z. Kamenov, T. Russev, I. Tsinlikov, K. Hristozov, J. Gerenov, A. Hadjiianve, M. Marinov, S. Zacharieva. Epidemiological charactersitics of patients with pituitary tumors in

Bulgarian population. XVI ENEA Congress, 10-13 September 2014 Sofia, Bulgaria; ID 440

3. J. Matrozova, **S. Vandeva**, S. Zacharieva. A case report of acromegaly associated with primary aldosteronism. XVI ENEA Congress, 10-13 September 2014 Sofia, Bulgaria; ID 176

4. **Silvia Vandeva**, Emil Nachev, Maria Yaneva, Atanaska Elenkova, Dimitar Tcharaktchiev, Gueorgui Kirilov, Iliana Atanassova, Sabina Zacharieva. Epidemiology of aggressive growth hormone-secreting pituitary adenomas. ENEA 2nd Workshop on aggressive pituitary tumors: pathogenesis, diagnosis and management. 1-3 December 2011, Munich, Germany; oral presentation

5. **Silvia Vandeva**, Maria Yaneva, Renata S. Auriemma, Rosario Pivonello, Emil Nachev, Krasimir Kalinov, Sabina Zacharieva, Anamaria Colao. Long-term treatment with somatostatin analogues in acromegaly increases life-expectancy. A comparative study in Bulgaria and Campania (Italy). ENDO 2011: The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo, 4-7 June, Boston, USA

6. **Silvia Vandeva**, Maria Andreeva, Maria Orbetsova, Dimitar Charakchiev, Georgi Kirilov, Atanaska Elenkova, Iliana Atanasova, Emil Nachev, Maria Yaneva, Philip Kumanov, Anelia Tomova, Marin Marinov, Krasimir Kalinov, Kiril Hristozov, Zdravko Kamenov, Julieta Gerenova, Ivan Tzinlikov, Sabina Zacharieva. Epidemiological characteristics of acromegaly in the Bulgarian population. European NeuroEndocrine Association 14th Congress, 22-25 September 2010, Liege, Belgium

7. Sofiya Gancheva, Mariya Yakova, **Silvia Vandeva**, Sabina Zacharieva. Evaluation of quality of life in patients with acromegaly using the acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). IX International Congress of Medical Sciences, 13-16 May 2010, Sofia, Bulgaria

8. **Vandeva S.**, E.Nachev, J.Matrozova, K.Kalinov and Sabina Zacharieva. Evaluation of quality of life in patients with acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). 12th European Congress of Endocrinology, Prague, Czech Republic 24 - 28 April 2010

Научни проекти във връзка с дисертацията

1. „Оценяване качеството на живот при пациенти с акромегалия и създаване на национален регистър по акромегалия” с договор № 6-Д/2009 за финансиране на научни изследвания в конкурс „Млад изследовател” към Медицински Университет – София – водещ изследовател.

2. „Съвременен подход за диагностициране и определяне на честотата и генотипно-фенотипните корелации при хипофизните и надбъбречни тумори в България” с договор № ДО02-356/31.12.2008 за финансиране на научноизследователски проект в конкурс „Насърчаване на научните изследвания в приоритетни области” („Тематичен конкурс”) към МОН – участник

БЛАГОДАРНОСТИ

Преди всичко бих искала да изкажа огромната си искрена благодарност към моя научен ръководител проф. д-р Сабина Захариева за пълната подкрепа, вярата в мен, търпението, на което ме научи, ценните напътствия при изготвяне на настоящата дисертация и всички възможности за професионално развитие по време на обучението ми в клиниката.

Искрено благодаря на проф. Колао за огромната подкрепа и съвети при реализиране на сравнителното проучване върху смъртността при акромегалия.

Изключително съм признателна на проф. Калинов за отзивчивостта, напътствията и статистическата обработка на данните.

Искрено благодаря на доц. Димитър Чаръкчиев, Христо Димитров и екипа на информационния отдел за огромната помощ при работата с електронната база данни.

Искрено благодаря на проф. Георги Кирилов, доц. Илиана Атанасова и техните екипи за извършените лабораторни изследвания.

Изключително съм признателна на целия екип на КХХНГЗ за невероятната атмосфера на работа, безценната помощ при изготвянето на статиите, за търпението, за отзивчивостта и отговорите на всичките ми въпроси.

Благодаря много на всички колеги и приятели извън болницата, които ме подкрепяха през цялото време.

Не на последно място изказвам огромната си признателност и благодарност към моето семейство за безрезервната подкрепа във всяко едно начинание, за голямото търпение и за грижите за дъщеря ми.