

Акрomezалия

Проф. Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Акрomezалията се развива в резултат на повишена продукция на растежен хормон (РХ), която е започнала след затварянето на епифизите на дългите кости. Най-честата причина е тумор на предния дял на хипофизата, който секретира РХ. В редки случаи акромезалията се дължи на ектопична секреция на РХ или на рилизинг-хормона на РХ от хипоталамични тумори, тумори на панкреаса, карциноидни тумори на белия дроб, стомашно-чревния тракт и др. Заболяването се извява във възрастта 30-40 г. и засяга почти еднакво двата пола. Заболеваемостта от акромезалия е около 3 случая на 1 милион население за една година, а болестността е около 60 души на 1 милион население.^{1,2}

РХ е белтъчен хормон, изграден от 191 аминокиселини. Съществува и втора, по-малко разпространена форма, съставена от 176 аминокиселини. РХ навлиза в циркулацията по пулсативен начин, а секрецията му се регулира от хипоталамуса чрез рилизинг- и инхибиращи хормони. Тези хипоталамични хормони преминават през хипофизната портална система и се свързват директно със специфичните соматотропни мембранни рецептори. Рилизинг-хормонът на РХ стимулира синтеза и секрецията на РХ, докато соматостатинът ги потиска. РХ се регулира също от грелин, който се синтезира в стомашно-чревния тракт под въздействието на хранителни стимули и се свързва с рецептора на РХ.³ Изследванията досега дават основание да се приеме, че грелинът действа като рилизинг-хормон на РХ главно чрез хипоталамични механизми.⁴

При здрави лица нивото на РХ, преценено чрез повечето от стандартните методи, е недоловимо през повечето часове на деня ($<0.2 \mu\text{g/l}$). Секрецията на РХ се осъществява по пулсативен начин с

около 10 интермитентни пулса за 24 часа, повечето през нощта, когато нивото му може да достигне до $30 \mu\text{g/l}$.⁵ Гладуването повишава нивото на РХ, докато напредналата възраст и замлъстяването са свързани с понижени секреторни епизоди. Действието на РХ се опосредства от рецептор, който се експресира главно в черния дроб и хрущялната тъкан. Той представлява димер, който претърпява конформационни промени при окупирването му от РХ, като по този начин се осъществява вътреклетъчен сигнал и инициране на транскрипцията на таргетните протеини за РХ.⁶ Разцепването на рецептора за РХ води до образуването на циркулиращ протеин, свързващ РХ, който от своя страна удължава полуживота му и медира клетъчния транспорт на РХ.⁷ РХ индуцира синтеза на периферния инсулиноподобен фактор-1 (IGF-I).⁸ Както циркулиращият (ендокринен), така и локалният (паратиринен, автокринен) IGF-I води до клетъчна пролиферация и инхибиране на апоптозата.⁹ IGF-свързващите протеини и техните протеази регулират достъпа на IGF-I рецептора като по този начин повишават или намаляват действието му.¹⁰ Нивата на IGF-I са най-високи през късния юношески период от развитието и намаляват в зрялата възраст и с напредване на възрастта.¹¹ Продукцията на IGF-I се повишава по време на бременност, а се потиска при недоимъчно хранене, при болни с чернодробни заболявания, хипотиреоидизъм и лошо контролиран диабет. Въпреки че нивата на IGF-I обикновено отразяват интегралната секреторна активност на РХ, не винаги леко повишените нива на РХ водят до високи нива на IGF-I.^{9, 10}

Молекулярните механизми, водещи до образуването на тумор, секретиращ РХ, се обуславят от фактори, които повлияват раз-

витието на соматотропите, профичния им статус и хормоналната секреция. Генетичните промени в аденонните клетки се дължат на хромозомна нестабилност, генетични промени и мутации.¹² Хипоталамичният и паракринният рилизинг-хормон на РХ и соматостатинът, както и растежните фактори, улесняват експанзията на популацията от соматотропни туморни клетки.^{13, 14, 15} Така например мутация в алфа-субединицата на стимулиращия протеин G причинява трайно активиране на цикличния AMP при около 40% от соматотропните тумори.¹⁶ Болните с този туморен вариант не показват различен клиничен фенотип. Експресията на проапоптоличния фактор growth arrest and DNA damage-inducible 45 (GADD) е загубена при соматотропните аденони,¹⁷ докато pituitary tumor-transforming gene protein (PTTG) е свързекспресаран и корелира с туморния размер.¹⁸ Така широк спектър от промени в нивата на растежните фактори може да предизвика каскада от генетични събития, водещи до трансформация на хипофизните клетки и развитие на аденом.¹²

Патоморфология. Повече от 90% от болните с акромезалия показват бенигнен моноклонал аденон, секретиращ растежен хормон, който е ограден от нормална нехиперплазирана хипофизна тъкан.¹⁹ Гъсто гранулираните соматотропни аденони нарастват по-бавно, а болните с тези аденони са обикновено по-възрастни от 50 г. Аденоните с рядко гранулирани клетки са по-бързо растящи и са характерни за по-младите пациенти. Около 25% от соматотропните аденони секретират и пролактин; те могат да бъдат диморфни аденони, съставени от соматотропи и лакотропи, мономорфни мамосоматотропни аденони (които про-

дуцират едновременно пролактин и РХ) и по-първични ацидофилни ствоболоклетъчни аденони.²⁰ Третият тип аденони се среща по-често при юноши и води най-често до гигантизъм.²¹

Повече от 70% от соматотропните тумори са макроаденони, като карциномите са изключително редки и се диагностицират с категоричност, само ако са налице екстракраниални метастази.²² Екстрапитуитарна ектопична секреция на РХ се съобщава в изолирани случаи от тумори на панкреаса или лимфоми.^{23,24} Описани са случаи на акромегалия в резултат на повишена продукция на рилизинг-хормон на РХ, довела до хиперплазия на соматотропите.²⁵ Както централни хипоталамични тумори (обикновено ганглиоцитому), така и периферни невроендокринни тумори могат да секретират рилизинг-хормон на РХ с последваща пролиферация на соматотропите и много рядко с оформен аденон. Фамилните форми на акромегалия са редки.

Клиничната картина на болните с акромегалия се определя от две групи симптоми:

1. Резултат от ефектите на РХ и неговия ефекторен хормон – инсулиноподобен растежен фактор (IGF-1):²

- Костни промени - нарастване на китките и стъпалата на ширина, загрубване на чертите на лицето, задебеляване на черепния покрив, удължаване и разширение на мандибулата, прогнатия, гуастема. Тези промени налагат смяна на номера на обувките, ръкавиците, шапките.
- Кожа и меки тъкани - груба, едропореста кожа с фиброми, дълбоки вертикални бръчки по челото и назолабиално, дебели гънки по главата (cutis gyrata), хипертрихоза, повишено изпотяване и себорея, уголемяване на носа, устните, ушните миди, езика, задебеляване на гласните връзки (грезгав глас с нисък тембър), висцеромегалия, засягаща всички вътрешни органи.
- Кифосколиоза, разширен предно-задан диаметър на гръдния кош, уголемяване на белите гробове, деформация на трахеята,

обструкция на горните дихателни пътища, сънна апнея.

- Артериална хипертония от обемен тип, кардиомиопатия. Сърдечно-съдовите усложнения са най-честата причина за смърт.
 - Неврологични прояви - парестезии на крайниците, симптом на карпалния тунел, депресия, апатия, сомнолентност, намалена инициатива.
 - Други ендокринни нарушения - нодозна струма, хипертиреозидизъм, намален въглехидратен толеранс до изявен захарен диабет, намалено либидо, менструални нарушения.
2. Симптомите, които са резултат на туморната компресия: главоболие, намаление на визуса, стеснение на зрителните полета, атрофични промени в папилата, вторичен хипогонадизъм (проявите на хипогонадизъм могат да се дължат и на пролактиновата хиперсекреция), хипотиреоидизъм, хипокортицизъм.²

Заболяването се развива постепенно за десетилетия и от предпологаемите първи симптоми до поставянето на диагнозата минават обикновено 7-10 години.²⁶ Около 40% от случаите се диагностицират от интернист, а останалите от офталмолог по повод на очни нарушения, от стоматолог поради на проблеми със зъбите, от гинеколог по повод на менструални нарушения, от ревматолог заради остеоартрит или от пулмолог във връзка с обструктивна сънна апнея.

Съпътстващи заболявания

Важни фактори, определящи тежестта и съществуването на съпътстващи заболявания, са изходните нива на РХ и IGF-I преди лечението, възрастта на болния, размерът на тумора, степента на туморната инвазия и продължителността на заболяването. Скелетните промени допринасят много за функционалните нарушения в костно-ставния апарат и влошеното качество на живот.²⁷ До 70% от тези болни имат артропатия на гръбначния стълб и големите стави, изразяваща се в надебеляване на ставния хрущял, периартикуларни калцификации, остеофити и синовиити.²⁸ При

недобър контрол на заболяването се развиват дегенеративен остеоартрит,²⁹ сколиоза, кифоза и вертебрални фрактури.³⁰

Екссесивните нива на РХ и IGF-I могат да причинят тежки структурни и функционални промени на сърцето. При поставянето на диагнозата в около 60% от болните вече се наблюдават аритмии, артериална хипертония и клапни сърдечни нарушения. При продължително нелекувано заболяване се развива концентрична миокардна хипертрофия и гуастолна сърдечна недостатъчност.³¹

Често срещаната при акромегалия дихателна дисфункция може да бъде причинена от надебеляването на меките тъкани, носни полипи, макроглотия и пневмомегалия. Едемът на меките тъкани и намаленият капацитет при дъвижение се възстановяват донякъде при ремисия на заболяването.³² Обструктивната сънна апнея, наблюдавана при повече от 50% от болните, се дължи на централно нарушения дихателен контрол при акромегалия.^{32,33}

На въпроса за релативния риск от карцином при акромегалия все още не е даден ясен отговор. В ретроспективно проучване на 1362 болни заболяемостта от карцином при акромегалия е по-малка от тази в общата популация, но смъртността от карцином на колона е по-висока от очакваната с 1,3 до 4,2 пъти.³⁴ При проспективни контролирани проучвания на колоноскопирани пациенти се установява, че ристъкът от карцином на дебелото черво е два пъти по-голям от този в общата популация и че вероятно това се дължи на трофичния ефект на IGF-I върху пролиферацията на епителните клетки.^{35,36} Днес има консенсус, че при поставянето на диагнозата акромегалия трябва да се направи скринираща колоноскопия.

Смъртност. При болните с акромегалия има повишен риск от смъртност, около 1,48 пъти спрямо общата популация.³⁷ Факторите, допринасящи за повишената смъртност, са високата честота на артериална хипертония, хипергликемия или изявен захарен диабет, кардиомиопатия и сънна апнея. Метаанализ на 419 болни по-

казва, че повишена смъртност се наблюдава при повишени нива на РХ (над 2 $\mu\text{g/l}$) и предшестваща лъчетерапия.³⁸ Многофакторният анализ на показателите за преживяемост при лонгитудиналните наблюдения показва, че нива на РХ под 2.5 $\mu\text{g/l}$, младата възраст, малката продължителност на заболяването и липсата на хипертония са независими предиктори за по-голяма продължителност на живота.³⁷ В някои проучвания повишените нива на IGF-I се асоциират с по-висока смъртност при акромегалия.^{39, 40} Изглежда, че високото ниво на РХ е по-надежден независим предиктор за смъртност, отколкото нивото на IGF-I.³⁸ Трябва да се отбележи, че повечето публикувани студии, изследващи смъртността във връзка с нивата на РХ, използват по-стари и относително по-слабо чувствителни методи за определяне на РХ. Необходимо са проспективни проучвания с нива на РХ, получени от по-новите ултрасензитивни методи, за да се отговори задоволително на този въпрос.

Диагнозата се поставя въз основа на повишеното плазмено ниво на РХ и IGF-1, както и липсата на потискане на РХ след стандартен орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ) със 75 g глюкоза. Изследването на IGF-1 е по-точен маркер за активността на заболяването. Някои фактори могат да затруднят биохимичната диагноза – пулсативното освобождаване на РХ, повишението на РХ по време на сън, промените във връзка с възрастта и хранителния статус на пациента.⁴¹ Измерването на РХ също е затруднено от липсата на идентифицирани стандарти, както и от техническите разлики между отделните методологии,⁴² което допринася за лошата репродуктивност и широките вариации между различните определяния. Установяването на потискане на РХ под 1 $\mu\text{g/l}$ при ОГТТ отхвърля диагнозата.^{43, 44} Дори при използването на ултрасензитивните методи за определяне на РХ (праг на определяне от 0.05 $\mu\text{g/l}$) е възможно акромегалията да не се диагностицира при около 25% от пациентите, тъй като някои болни с ниво на РХ под 1 $\mu\text{g/l}$ могат да имат пови-

шено ниво на IGF-I.^{45, 46} При използването на някои ултрасензитивни методи се предлага ниво на РХ от 0.3 $\mu\text{g/l}$ в хода на ОГТТ, като прагова стойност, която може да разграничи болните с добър контрол от тези с активно заболяване. Нивото на РХ в хода на ОГТТ може да не се потисне при болни с черендробни заболявания, бъбречна недостатъчност, лошо контролиран захарен диабет, малнутриция, анорексия, бременни жени или жени под терапия с естрогени. В юношеския период РХ също може да не се потисне при стандартния ОГТТ. В тези случаи нивата на IGF-I могат да служат като маркер за активността на РХ. Трябва да се отбележи, че при някои болни с добър контрол от терапията нивата на РХ и на IGF-I могат да бъдат разнопосочни.⁴⁷

Рентгенографията установява уголемено турско седло с промени във формата и очертанията му, увеличени фронтални синуси, изпъкване на protuberantia ossipitalis externa, промени в крайните фаланги на пръстите (тъфтинг-симптом), увеличение на меките тъкани на петата. Чрез магнитно-резонансна томография (МРТ) на хипофизата се доказва наличието на тумор. МРТ на хипофизата с контраст е най-чувствителният визуализиращ метод за определяне на източника на повишена секреция на РХ. Агеноми над 2 mm в диаметър могат да бъдат визуализирани. При над 75% от болните се откриват макроагеноми (>10 mm в диаметър), които често нарастват латерално към sinus cavernosus или дорзално към супраселарното пространство. В редки случаи, когато се подозира ектопична секреция на РХ или на рилизинг-хормона на РХ, трябва да се направи КТ/МРТ на корем и гръден кош.⁴⁸

Лечение

Хирургичното лечение – трансфеноидалната аденомектомия, се прилага както при микроагеномите, секретирани РХ, така и при макроагеномите за отстраняване на тумора и декомпресия на околните структури. Болните с микроагеноми и нива на РХ под 40 $\mu\text{g/l}$ обикновено навлизат в ремисия след трансфеноидалната аде-

номектомия, когато тя е проведена от опитен неврохирургичен екип.⁴⁹ Туморите с инвазия в sinus cavernosus обикновено не могат да бъдат напълно отстранени и хиперсекрецията на РХ персистира постоперативно. Хирургично лечение не се провежда, ако туморната маса не може да бъде напълно отстранена, но не застрашава витални структури, или ако пациентът отказва хирургична намеса. Проблеми като обструкция на дишанелните пътища, въглехидратни нарушения, хипертония, сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с адекватно медикаментозно лечение преди хирургичната интервенция. В ръцете на добър неврохирург хирургичното лечение по правило е ефективно. Въпреки това до 10% от туморите рецидивират, като основната причина за това са резидуални тумори. Транзиторен или перманентен хипопитуитаризъм се среща до 30% от случаите след ТА50 и като цяло усложненията корелират негативно с броя на оперативните интервенции, направени от даден неврохирург, т.е. с опита му. В последните години в помощ на конвенционалната хирургична техника навлязоха иновативни методологии като интраоперативна МРТ за експресна оценка на радикалността в хода на самата аденомектомия, безрамково стереотактично водене на интервенцията (невронавигация), ендоскопска асистенция и интраоперативно хормонално изследване за тестване на постигнатия хормонален ефект в хода на резекцията на агенома. Натрупването на значителен индивидуален хирургически опит е един от решаващите фактори за постигането на оптимален следоперативен резултат.⁵¹

Лъчетерапията се прилага при рецидивирани или персистиращи след операцията тумори и при болни с непоносимост, резистентност или интолеранс към медикаментозно лечение. Конвенционалната телегаматерапия се провежда за период от няколко седмици.^{52, 53} Съществен прогрес отбелязва съвременната лъчетерапия чрез усъвършенстване на източниците и методите на фокусиране и ефективно нанасяне на

радиационната доза върху аденоната тъкан. В резултат на това се постига по-прецизна, селективна туморна радиооблация, свързана с по-ниски рискове от радиационно увреждане на околната на аденома нормална хипофизна жлеза и оптикохиазмалния апарат. В някои центрове се провежда стереотактична лъчехирургия с гаманож в един етап върху малки тумори.⁵⁴

Нивото на IGF-I се понижава много бавно след лъчетерапията, а за максимално понижаване на РХ понякога са необходими повече от 15 години.⁵⁵ В рамките на 10 години след лъчетерапията около 50% от болните развиват хипопитуитаризъм, обхващащ една или повече оси. Възможни са цереброваскуларни усложнения, особено при болни с предшестващ захарен диабет.⁵⁶

Медикаментозно лечение

Соматостатиновите аналози се прилагат широко при болни с акромегалия в последните 20 години.^{57, 58, 59, 60} В невроендокринните тъкани се откриват две биологично активни изоформи на соматостатина - SRIF-14 и SRIF-28, които действат върху мозъка, хипофизата, панкреаса и стомашно-чревния тракт. Ефектите на соматостатина се медицират от 5 специфични рецепторни субтипа (SST1 - SST5), експресирани по тъканно специфичен начин, което определя функционалната и терапевтичната специфичност на действието на лиганда.⁶¹ Всеки един от соматостатиновите рецепторни субтипове активира различни сигнални механизми, като крайният резултат е инхибирането на аденилатциклазата. Соматотропите експресират предимно рецепторните субтипове SST2 и SST5, а повече от 90% от соматотропните аденони експресират SST2 и SST5. Основните соматостатинови аналози, прилагани днес - октреотид и ланреотид, са селективни за SST2 и в по-слаба степен за SST5; те са безопасни и ефективни при болни с акромегалия - имат дълъг полуживот и не потискат секрецията на инсулина.⁵⁷ Препарати:

- Sandostatin® LAR (octreotide) Novartis (20 mg през 28 дни, i.m. дълбоко глутеално)
- Somatuline® LA (lanreotide) Ipsen

(30 mg през 14 дни, i.m. дълбоко глутеално)

- Lanreotide autogel 120 mg - дългодействаща форма, която се прилага i.m. дълбоко глутеално през 28 дни.

Sandostatin® LAR® има 30% по-голям афинитет на свързване към рецептора SST2 и 63% по-голям афинитет към SST5 в сравнение с Lanreotide. Резултатите от един мета-анализ показват, че ефективността на octreotide LAR е по-висока от тази на lanreotide SR по отношение на основните биохимични показатели и на редукцията на тумора при болни, които не са преселекционирани по отношение на отговора към соматостатин.⁶² С depot-препаратите октреотид LAR и Lanreotide дългодействащ гел се поддържат ефективни лекарствени нива за продължителен период от време.⁶³ Литературните данни показват, че около 80% от пациентите, проследени за период от 9 години, имат нива на РХ под желаня праг от 2.5 µg/l и нормални нива на IGF-I.^{63, 64} Нормална гонадна функция се възстановява при 2/3 от пациентите, които са имали акромегалия с хипогонадизъм.^{63, 64} За ефективността на соматостатиновите анализи имат значение изходните нива на РХ преди лечението, степента на експресия на SST2 и SST5, дозата на медикамента, биохимичните критерии, използвани за преценка на статуса и придържането на пациентите към лечението. Свиване на туморната маса се наблюдава при около 50% от болните, но обикновено туморът отново нараства при спиране на лечението. Повечето от изводите за ефектите на соматостатиновите аналози са направени на базата на отворени неконтролирани проучвания. Хирургичното намаляване на обема на макроаденома, който не може да бъде тотално отстранен, увеличава ефекта на последващото медикаментозно лечение с октреотид.^{60, 65} Над 80% от болните на медикаментозно лечение съобщават за подобрене на симптомите като главоболие, изпотяване и намаляване на дебелината на меките тъкани.

Обикновено соматостатиновите аналози се назначават след хирургично лечение, което не е довело до желаня биохимичен контрол

или след лъчелечение в периода на повишен РХ. В едно скорошно мултицентрово проучване octreotide LAR е приложен в доза 10-30 mg през 4 седмици за период от 4 месеца като първостепенно средство при 68 новооткрити и нелекувани преди това болни с акромегалия. Получените резултати показват подобрене на биохимичните параметри и редукция на размерите на тумора, съпоставими с тези при хирургичното лечение.⁶⁶ Въпреки, че прилагането на соматостатинови аналози като първостепенно лечение се преценява като ефективно и безопасно, необходима е предпазливост при преценката на резултатите от проучванията. Фактори като преселекцията на пациентите (което увеличава вероятността те да отговорят на лечението с октреотид), измерването на хормоналните нива непосредствено преди включването на пациентите в проучването, а не при поставянето на диагнозата и др., могат да се отразят на получените резултати. Липсата на данни от рандомизирани, контролирани проучвания, сравняващи първостепенното медикаментозно лечение с хирургичното, е причина все още да не се взема категорично становище по този въпрос. При дълготрайно медикаментозно лечение, проведено след радикалното, обикновено се постига желанят биохимичен контрол, независимо дали преди това болният е бил лекуван хирургично или с лъчетерапия. Първостепенно медикаментозно лечение може да се препоръча на болни с големи екстраселарни тумори, при които няма данни за компресия, при болни с риск от хирургично лечение или при пациенти, които отказват такава.^{59, 64, 67}

Основните странични ефекти на лечението със соматостатинови аналози са транзиторна диария, гадене и стомашен дискомфорт, които отзвучават за около 8-10 седмици. При някои пациенти може да се повиши нивото на кръвната захар. Асимптоматични жлъчни камъни могат да се появят в рамките на 18 месеца при 20% от болните.

Новият медикамент Pasireotide (SOM230) е все още под клинично изпитване. Той потиска нивото на РХ при болни с резистентност

към октреотид.⁶⁸ Това е хибридна молекула, която се свързва едновременно с допаминовите D2 и соматостатиновите рецептори, като по този начин се повишава рецепторния сигнал и се постига синергичен ефект.^{69, 70} Тази нова молекула разширява възможностите за лечение на соматотропните тумори и има потенциал за по-висок ефект в по-ниска терапевтична доза.

Regvisomant, рецепторен антагонист на РХ. Regvisomant (Somavert) е аналог на РХ, който се различава от РХ с 8 аминокиселини на свързващо място 1 и със заместването на глицин с аланин на позиция 120 на свързващо място 2. Резултатът е повишен афинитет за рецептора на РХ, невъзможност за осъществяването на димеризацията на рецептора и прекъсване на вътреклетъчния сигнал.⁷¹ Така, генетично променената молекула блокира действието на РХ, при което намалява продукцията на IGF-I от черния дроб и другите тъкани. Regvisomant се прилага при болни с резистентност или интолеранс към соматостатинови аналози.⁷² Медикаментът трябва да се назначава при болни без компресивни симптоми и при тези с резистентен на лечение диабет.⁷³ Дневна инжекция от 40 mg regvisomant s.c. блокира синтеза на IGF-I, опосредствана от РХ, при около 90% от болните.^{74, 75} Комбинираното назначаване на соматостатинов аналог и рецепторен антагонист на РХ има адитивен ефект и позволява прилагането на по-ниски дози от рецепторния антагонист на РХ.⁷⁶

Недостатъци при лечението с regvisomant са ежедневните инжекции и високата цена. Секрецията на РХ не се повлиява, не се редуцират размерите на тумора. Нивото на РХ се повишава с около 76% спрямо базисното по време на лечението. Това вероятно се дължи на негативната обратна връзка и отразява понижението на нивото на IGF-I. Така, IGF-I е маркер за мониториране на успеха от лечението с regvisomant. Необходим е ежемесечен контрол на чернодробните ензими през първите 6 месеца от лечението, тъй като има съобщения за повишение на чернодробните аминотрансферази.⁷⁷ МРТ трябва да се прави на 6 месеца, за да се ус-

танови евентуално нарастване на туморната маса.

Рецепторни агонисти на допамина. Въпреки малката ефективност на първите допаминови агонисти, резултатите от лечението с каберголин изглеждат обещаващи. В неконтролирани проучвания високи дози каберголин показват частичен ефект. Резултатите са по-добри при комбинация на каберголин със соматостатинови аналози и при тумори със смесена секреция на РХ и пролактин. Добавянето на високи дози каберголин към соматостатинови аналози може да подобри отговора на РХ при болни с резистентност към соматостатинови аналози.⁷⁸

Наблюдение на болните с акромегалия. Продължителната свръхсекреция на РХ и IGF-I води до директни структурни и функционални нарушения на тъканите и до развитие на вторични системни заболявания. Необходим е стриктен контрол на болните по отношение на праговете стойности за РХ и IGF-I, на размера на тумора или на остатъчния тумор, на хипофизната функция и на съпътстващите заболявания. От епидемиологичните проучвания е видно, че биохимичният контрол е предпоставка за намаление на усложненията и смъртността.⁷⁹ За намалението на риска от смърт е необходимо да се придържахме към следните цели:

1. Потискане на базисния РХ <2.5 mg/l (<5 mIU/l) и РХ <1 mg/l (<2 mIU/l) при ОГТТ
2. Нормализиране на IGF-I за съответната възраст и пол
3. Избягване на лъчелечението
4. Нормализиране на хипертонията, нарушения глюкозен толеранс и сънната апнея.

За болните с клинична и биохимична ремисия е необходимо провеждане на хормонални изследвания и МРТ на хипофизата един път годишно. Персистирането на леко повишени стойности на РХ при

нормални нива на IGF-I е предиктор за рецидив, въпреки ремисията на съпътстващите заболявания.^{47, 62} За болните с биохимично активно и клинично неактивно заболяване трябва да се започне лечение, а туморната маса трябва да се наблюдава на МРТ един път годишно. Ако болните вече се лекуват, методът на лечението трябва да бъде променен. При симптоматични пациенти лечението трябва да започне или да се смени до постигане на клиничен контрол. Необходимо е мониториране на ендогенните хипофизни резерви, сърдечно-съдовата функция (в т. ч. провеждане на ехокардиография), белодробния статус, кръвната захар, кръвното налягане, ставните промени. При болни с добър контрол на заболяването трябва да се направи колоноскопия, мамография и измерване на простат специфичен антиген.

Клиничното наблюдение включва обучение на болните и на техните близки. Те трябва да бъдат запознати със заболяването и неговите усложнения. Ролята на лекуващия лекар в този процес е решаваща. Крайната цел на лечението на болния с акромегалия е клинична и биохимична ремисия.

Заклучение. Акромегалията е заболяване със сериозна прогноза, при което съществуват добри възможности за симптоматичен контрол и патогенетично лечение. Основни цели на лечението на акромегалията са:

- Облекчаване на симптомите;
- Профилактиране на усложненията от основното заболяване;
- Редуциране до 2-3 пъти по-високата смъртност сред популацията пациенти с акромегалия, резултат от склонността им към сърдечно-съдови и респираторни заболявания, както и към карцином на дебелото черво. Нормализирането на нивата на РХ и IGF-I е гаранция за постигането на всяка една от горесъбрзаните цели.

Литература

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-41.
2. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558-2573.
3. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.

