

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

**ПРЕПОРЪКИ
ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА
ПРАКТИКА ПРИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ НА
ХИПОФИЗАТА**



**БЪЛГАРСКО
ДРУЖЕСТВО
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

СОФИЯ, 2019 година

© БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, 2019
Проф. Анна-Мария БОРИСОВА, *отговорен редактор*

© Румен НИНОВ, *корица и графичен дизайн*, 2019

Съдържание:

- I. АКРОМЕГАЛИЯ / *стр 6*
- II. ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И ПРОЛАКТИНОМ / *стр 31*
- III. СИНДРОМ НА CUSHING – *виж Препоръки за диагностика и лечение на заболявания на надбъбречните жлези*
- IV. ХИПОФИЗНИ ИНЦИДЕНТАЛОМИ / *стр 50*
- V. ХИПОПИТУИТАРИЗЪМ / *стр 59*
- VI. ИНСИПИДЕН ДИАБЕТ / *стр 81*
- VII. БИБЛИОГРАФИЯ / *стр 106*



Съкращения:

- АДХ** – антидиуретичен хормон;
АКТХ – адренокортикотропен хормон;
ДА – допаминов агонист;
ДРХ – дефицит на растежен хормон;
Е2 – естрадиол;
ИД – инсипиден диабет;
ИТМ – индекс на телесна маса;
КТ – компютърна томография;
Л-Т₄ – левотироксин;
ЛХ – лутеинизиращ хормон;
МЕН – множествена ендокринна неоплазия
МРТ – магнитнорезонансна томография;
ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест;
ССА – соматостатинов аналог;
сТ₄ – свободен тироксин;
СТР – стереотактична радиотерапия;
СТХ, РХ – соматотропен/растежен хормон;
ТСА – трансфеноидална аденомектомия;
ТСХ – тиреостимулиращ хормон;
ФСХ – фоликулостимулиращ хормон;
ХБЗ – хронично бъбречно заболяване;
СРР (clinical practice recommendation) - препоръка за добра клинична практика извън системата GRADE;
IGF-1 – инсулиноподобен растежен фактор – 1;
PRL – пролактин;

Въведение

В настоящите Препоръки за добра клинична практика при заболявания на хипофизата са използвани препоръчаните от системата GRADE определения за ниво на доказателственост и степени на препоръчителност: Системата класифицира качеството на доказателственост в четири нива със следните символи: ⊕○○○ (много ниско =D); ⊕⊕○○ (ниско = C); ⊕⊕⊕○ (умерено = B); и ⊕⊕⊕⊕ (високо = A) качество. С оглед по-голяма яснота препоръките C и D са обединени в категория C (ниска степен на доказателственост). Препоръките са класифицирани в 2 степени на препоръчителност: силни, класифицирани от I степен („препоръчваме“) или слаби, класифицирани от II степен („предлагаме“). Адаптирано по *Brian et al. A Case for Clarity, Consistency, and Helpfulness: State-of-the-Art Clinical Practice Guidelines in Endocrinology Using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation System. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol. 93, Issue 3, 1 March 2008, Pages 666–673, Endocrine Society’s Clinical Practice Guidelines program.*

Настоящите препоръки са разработени на база посочените литературни източници и международни консенсуси, както и въз основа на собствения клиничен опит на авторския колектив, натрупан в Експертния център по редки болести, УСБА-ЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, Катедра по ендокринология, Медицински университет – София с ръководител проф. Сабина Захариева.

Основен проблем при създаването на международни и национални препоръки за диагностика и лечение на редки болести е малкият брой болни, включени в рандомизираните и обсервационните проучвания, както и недостатъчно продължителното наблюдение на тези пациенти. По тази причина не всички ръководства имат възприетите нива на доказателственост, като част от тях нямат задължителен характер. В много случаи наблюдението на пациентите се базира само на клиничния опит на ендокринолозите съобразно индивидуалните особености и потребности на всеки отделен пациент. В този контекст е уместно лечението на възрастни пациенти

с редки болести да се осъществява в експертни центрове и/или във високоспециализирани клиники от специалисти с достатъчен опит. Трябва да се насърчава създаването на регистри, чрез които пациентите да се мониторира за по-продължителен период от време и по този начин да се създаде основа за повишаване степента на доказателственост на препоръките в дългосрочен план.

I. АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалията е рядко хронично заболяване, дължащо се на хиперсекреция на растежен хормон (РХ). Характеризира се с прогресивно загрубяване чертите на лицето, уголемяване на крайниците, висцеромегалия, както и редица системни усложнения и повишена смъртност при пациентите с неадекватен контрол на заболяването. При проява на свръхсекреция на РХ при млади пациенти преди затварянето на епифизарните фузи се изявява гигантизъм. Растежният хормон стимулира продукцията на инсулиноподобен растежен фактор 1 (IGF-1) от черния дроб и системните тъкани. IGF-1 е ефекторният хормон на РХ.

Епидемиология. Честотата на заболяването е 28-137 на 1 000 000 население (за България – 50-70 на 1 000 000 население), а заболеваемостта – 2-11 случая на 1 000 000 население (за България около 3 случая на 1 млн. население). Съотношението мъже/жени е 1:1, като за България е 1:2. Средната възраст на диагностициране е 40-45 год.

Патогенеза. При повече от 95% от пациентите с акромегалия се установява доброкачествен аденом на хипофизата, произхождащ от соматотропните клетки (соматотропином) и водещ до повишена секреция на РХ и IGF-1. При около една трета от пациентите може да се наблюдава ко-секреция на РХ и пролактин в резултат на смесени или мамосоматотропни аденоми. Патогенезата е сложна и включва различни соматични мутации или нарушения в експресията на гени, свързани с клетъчния цикъл, онкогени и супресионни фактори.

Повечето случаи на акромегалия се дължат на спорадични

аденоми. При около 40% от случаите на спорадични хипофизни тумори се установяват соматични активиращи мутации на алфа субединицата на G- протеина (GNAS мутации).

В редки случаи (около 5%) акромегалия може да възникне в рамките на някои вродени състояния, при които се установяват герминативни генетични промени или вариации в броя на копията, възможни са и мозаични форми. Някои от тях протичат с други ендокринни нарушения като множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN1) (*MEN1* ген), MEN4 (*CDKN1B* ген), комплекс на Carney (*PRKAR1A* ген), синдром на McCune-Albright (*GNAS* ген), синдром на 3^{ме} „П“ (3PAs – pituitary adenoma, pheochromocytoma and/or paraganglioma) (*SDHx*, *MAX* гени). При синдрома на фамилните изолирани хипофизни аденоми (FIPA) (*AIP* ген) честота на акромегалията е по-висока спрямо спорадичните форми, а в случаите на гигантизъм AIP мутации се установяват при до 40% от случаите. X-LAG синдромът (X-свързан акрогигантизъм) (дупликации на *GPR101* гена) обяснява около 10% от случаите на гигантизъм, а състоянието се проявява преди 5-годишна възраст.

В много редки случаи акромегалията може да се дължи на ектопична секреция на рилийзинг хормона на P_h (P_hPP_h) или на P_h.

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

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

- Костни промени – нарастване на китките и стъпалата на ширина, загрубяване 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 дробове, 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 – ногозна струма, хипертиреозидизъм, намален въглехидратен толеранс до изявен захарен диабет, намалено либидо, менструални нарушения.

2. Симптоми, 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), хипотиреозидизъм, хипокортицизъм.

Заболяването се развива постепенно за десетилетия и от предполагаемите първи симптоми до поставянето на диагнозата минават обикновено 7-10 години. Около 40% от случаите се диагностицират от интернист, а останалите от офталмолог по повод на очни нарушения, от стоматолог поради проблеми със зъбите, от гинеколог по повод на менструални нарушения, от ревматолог заради остеоартрит или от пулмолог във връзка с обструктивна сънна апнея. Характерните клинични характеристики и придружаващи заболявания са представени в табл. 1.

Таблица 1. Клинични ефекти на свръхсекрецията на растежен хормон.

Кожни промени	Плътна, мазна кожа, кожни фиброми – 70% Хиперхидроза – 65% Акантозис нигриканс
Мускуло-скелетни промени	Прогнатия, разреждане на зъбите, изпъкване на надочните гъзи, уголемяване на крайниците – 96-98% Артралгия, остеоартрит – 75% Хронична болка, миопатия Повишен фрактурен риск
Сърдечно-съдови нарушения	Артериална хипертония – 20-50% Кардиомиопатия, камерна хипертрофия Аритмии и проводни нарушения – 48% Конгестивна сърдечна недостатъчност
Метаболитни нарушения	Инсулинова резистентност, нарушен въглехидратен толеранс, захарен диабет тип 2 – 20-56%
Гастро-интестинални нарушения	Полипи на колона – до 45%
Респираторни нарушения	Сънна апнея – 69%
Висцеромегалия	Дифузна гуша – 18-20% Нодозна струма – 25-90% Кардиомегалия Хепатоспленомегалия
Неврологични нарушения	Главоболие – 55% Синдром на карпалния тунел 20-64% Мозъчни аневризми
Психологични нарушения	Понижено качество на живот, ниска самооценка, социална изолация, тревожност, депресия

Диагнозата се поставя въз основа на повишеното плазмено ниво на PX и $IGF-1$, както и липсата на потискане на $PX < 1 \mu g/L$ (измерен чрез имунорадиометричен или хемилуминисцентен метод) след стандартен орален глюкозо-толерантен тест (ОГТТ) със 75g глюкоза. Изследването на $IGF-1$ е по-то-

чен 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. Нивото на РХ в хода на ОГТТ може да не се потисне при болни с чернодробни заболявания, бъбречна недостатъчност, лошо контролиран захарен диабет, малнурция, 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-1 могат да служат като маркер за активността на РХ. По тази причина определянето на IGF-1 се предлага като първа стъпка за поставянето на диагнозата. Рентгенографията установява уголемено турско седло с промени във формата и очертанията му, увеличени фронтални синуси, изпъкване на protuberantia occipitalis externa, промени в крайните фаланги на пръстите (тъфтинг-симптом), увеличение на меките тъкани на петата. Референтен метод за доказването на тумора на хипофизата е магнитно-резонансната томография (МРТ). МРТ на хипофизата с контраст е най-чувствителният визуализиращ метод за определяне на източника на повишена секреция на РХ. При над 75% от болните се откриват макроаденоми (>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 РХРХ, трябва да се направи КТ/МРТ на корем и гръден кош.

Препоръки за клиничната практика.

1.1 Препоръчва се изследване на IGF-1 при пациенти с типична клинична симптоматика за акромегалия. (1 | ⊕⊕⊕○).

1.2 Предлага се изследване на IGF-1 при пациенти без типична клинична симптоматика за акромегалия, но наличие на няколко от следните състояния: сънна апнея, захарен диабет тип 2, инвалидизиращ артрит, синдром на карпалния тунел, хиперхидроза, артериална хипертония. (2 | ⊕⊕○○).

1.3 Препоръчва се изследване на IGF-1 за изключване на акромегалия при пациенти с хипофизарна лезия. (1 | ⊕⊕⊕○).

Препоръчва се биохимичен скрининг при всички пациенти с клинична симптоматика на акромегалия, особено при нарастване на крайниците и загрубяване чертите на лицето. Предпочита се изследването на IGF-1, тъй като той е интегрален маркер за секрецията на РХ. Фалшиво положителни резултати могат да се наблюдават при бременност и късната фаза на пубертета. Фалшиво повишени, нормални или ниски нива на IGF-1 може да има при чернодробна и бъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм, недохранване, тежка инфекция, лошо контролиран захарен диабет. Пероралните естрогени могат да доведат до чернодробна резистентност към РХ с последващо понижаване на IGF-1. Нивата на IGF-1 постепенно спадат в хода на възрастта след пубертета, поради което е необходимо да се използват специфични за всяка възрастова група референтни граници.

1.4 Препоръчва се да не се използва случайно измерена стойност на РХ за поставяне на диагноза акромегалия. (1 | ⊕⊕⊕○).

1.5 При пациенти с високи или гранични стойности на IGF-1 диагнозата се потвърждава при $РХ > 1 \mu\text{g/L}$ в хода на орален глюкозо-толерансен тест. (1 | ⊕⊕⊕○)

При акромегалия случайните нива на РХ обикновено са повишени, но еднократното случайно изследване на РХ за поставяне на диагноза не се препоръчва поради пиковите на РХ както при физиологични условия, така и в резултат на секрецията от соматотропиномите. Потискането на $РХ < 1 \mu\text{g/L}$ в рамките на 2^{рия} час след ОГТТ обикновено изключва диагнозата. При напреднала възраст, женски пол или затлъстяване може да се наблюдава недостатъчно потискане на РХ в хода на теста (фалшиво положителен резултат). Изследванията на IGF-1 и РХ по различни лабораторни методики показват хетерогенни резултати и стойностите от една лаборатория не могат пряко да се сравняват със стойности от друга лаборатория.

1.6 След биохимичното диагностициране на акромегалията, се препоръчва извършване на магнитно резонансна томография (МРТ) за визуализиране на аденома. (1 | ⊕⊕⊕○)

Образното изследване дава точна информация за разположението на тумора, размера и параселараната му експанзия.

При пациенти с противопоказание за МРТ може да се извърши компютърна томография (КТ). При пациенти с биохимично доказана акромегалия и нормален МРТ образ на хипофизата може да се направят допълнителни изследвания в насока ектопична секреция на РХ/РХРХ като причина за заболяването.

1.7 Предлага се извършване на очна периметрия, когато се установи, че туморът допира или притиска хиазма оптикум. (2| ⊕⊕⊕○)

Нарушенията в зрението в резултат от притискане на хиазма оптикум определят спешността и избора на терапията. Препоръчва се периметрия за проследяване на тумори в непосредствена близост до хиазма оптикум. По-рядко тумори с инвазия в кавернозните синуси могат да доведат до симптоматика от засягане на черепномозъчни нерви.

Придружаващи заболявания и риск за смъртност. 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. До 70% от тези болни имат артропатия на гръбначния стълб и големите стави, изразяваща се в надебеляване на ставния хрущял, периартикуларни калцификации, остеофити и синоцити. При недобър контрол на заболяването се развиват дегенеративен остеоартрит, сколиоза, кифоза и вертебрални фрактури. Екссесивните нива на РХ и IGF-I могат да причинят тежки структурни и функционални промени на сърцето. При поставянето на диагнозата при около 60% от болните вече се наблюдават аритмии, артериална хипертония и клапни сърдечни нарушения. При продължително нелекувано заболяване се развива концентрична миокардна хипертрофия и диастолна сърдечна недостатъчност. Често срещаната при акромегалия дихателна дисфункция може да бъде причинена от надебеляването на меките тъкани, носни полипи, макроглия и пневмомегалия. Едемът на меките тъкани и намаленият капацитет при свиване се възстановяват донякъде при ремисия на заболяването. Обструктивната

сънна апнея, наблюдавана при повече от 50% от болните, се дължи на централно нарушения дихателен контрол при акромегалия. При проспективни контролирани проучвания на колоноскопирани пациенти се установява, че рискът 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. Днес има консенсус, че при поставянето на диагнозата акромегалия трябва да се направи скринираща колоноскопия.

Смъртност. При пациенти с активна акромегалия се наблюдава приблизително два пъти по-висока смъртност, на първо място в резултат на сърдечно-съдови нарушения – артериална хипертония, левокамерна хипертрофия, кардиомиопатия. При недостатъчен биохимичен контрол около 10-15% от болните развиват хиперинсулинемия, инсулинова резистентност и изявен захарен диабет, а при други 50% се наблюдава нарушен глюкозен толеранс. Други причини за повишена смъртност са респираторни и злокачествени заболявания. В някои изследвания се съобщава за повишена мозъчно съдова смъртност след конвенционална радиотерапия. Многофакторният анализ на показателите за преживяемост при лонгитудиналните наблюдения показва, че повишена смъртност се наблюдава при повишени нива на РХ (над 2,5 µg/l) и предшестваща лъчетерапия. Обратно, достигането до нива на РХ под 1 µg/l, младата възраст, малката продължителност на заболяването и липсата на хипертония са независими предиктори за по-голяма продължителност на живота. В някои проучвания повишените нива на IGF-I също се асоциират с по-висока смъртност при акромегалия.

Препоръки за клиничната практика.

2.1 Предлага се всички пациенти с акромегалия да се оценяват за придружаващи заболявания като захарен диабет, сърдечно-съдови заболявания, остеоартрит и сънна апнея.

(2| ⊕⊕○○)

2.2 Препоръчва се всяко от тези придружаващи заболявания да се проследява и стриктно да се контролира.

Тъй като сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите инциденти са

основната причина за смърт при акромегалия, рисковите фактори трябва да бъдат оптимизирани чрез агресивно лечение на артериалната хипертония, захарния диабет, дислипидемията и сърдечната недостатъчност. Препоръчва се също промяна в стила на живот с преустановяване на пушенето, оптимизиране на диетата и двигателния режим.

Част от пациентите с контрол на акромегалията остават със сънна апнея, което налага започване или титриране на CPAP (continuous positive airway pressure) терапия.

2.3 Препоръчва се скриниране за неоплазия на колона чрез колоноскопия при диагностициране на акромегалия. (2| ⊕⊕○○) Ролята на биохимичния контрол на акромегалията по отношение на риска и смъртността от неоплазии е противоречива. Мета-анализ показва, че рискът от полипи на колона при акромегалия е повишен. Най-подходящото време за извършване на колоноскопия е при диагностицирането на акромегалията. Повторна колоноскопия се препоръчва след 5 години при пациенти, при които е установен полип, или при тези с постоянно високо ниво на IGF-1. При пациенти без полипи и IGF-1 в границите на нормата срокът за повторна колоноскопия се удължава на 10 години.

2.4 Препоръчва се ехографско изследване на щитовидната жлеза при наличие на лобраност при палпация. (2| ⊕⊕○○) Наблюдава се повишена честота на дифузна и нодозна струма (до 90% от пациентите), а тиреоидният карцином е най-честият карцином при пациенти с акромегалия. Поради това е необходимо редовно проследяване за тиреоидни заболявания при пациентите с акромегалия. Честотата на рак на гърдата и простатен карцином не е по-висока при пациенти с акромегалия спрямо общата популация, въпреки че смъртността от тези карциноми може да е повишена.

При много пациенти с акромегалия се наблюдават фрактури на прешлените, които в голямата си част са асимптоматични. Измерването на костната плътност чрез DXA дава фалшиво отрицателни резултати, поради което се препоръчва биохимична оценка на костния търновър, както и морфометричен подход за оценка на фрактури на гръбначните прешлени.

2.5 Препоръчва се изследване в насока на хипопитуитаризъм и при установяване на такъв, заместване на съответния хормонален дефицит (1 | ⊕⊕⊕○)

Хипопитуитаризъм може да възникне в резултат на туморна компресия, след хирургично лечение или радиотерапия. Необходимо е адекватно заместване на централните хипокортицизъм, хипогонадизъм и хипотиреоидизъм. Наличието на хиперпролактинемия в резултат на туморна косекреция или притискане на хипофизната гръжка може да допринесе за хипогонадизма при акромегалия.

Цели на терапията. Препоръчва се индивидуализиран терапевтичен подход. Целите на лечението са биохимичен контрол на заболяването, намаляване на риска за смъртност, смекчаване на клиничната симптоматика, контрол на туморната маса и поддържане на нормална функция на хипофизата. Постигането на ниво на $PX < 1 \mu\text{g/L}$, както и нормализирането на IGF-1 корелират с намаляването на риска от смъртност.

3.1 Предлага се за контрол на заболяването да се приема постигането на нормални за съответната възраст стойности на IGF-1. (2 | ⊕⊕○○)

3.2 Предлага се постигане на прицелни нива на случаен $PX < 1 \mu\text{g/L}$. (2 | ⊕○○○)

3.3 Предлага се да се използват едни и същи лабораторни методи за оценка на PX и IGF-1 в хода на проследяването на един и същи пациент. (2 | ⊕⊕○○)

Хирургично лечение. Трансфеноидалната агеномектомия (ТСА), се прилага както при микроагеномите, секретиратци PX , така и при макроагеномите за отстраняване на тумора и декомпресия на околните структури. Болните с микроагеноми и нива на PX под $40 \mu\text{g/L}$ обикновено навлизат в ремисия след трансфеноидалната агеномектомия, когато тя е проведена от опитен неврохирургичен екип. Туморите с инвазия в *sinus cavernosus* обикновено не могат да бъдат напълно отстранени и хиперсекрецията на PX персистира постоперативно. Хирургично лечение може да не се проведе или да се отложи,

ако туморната маса не може да бъде напълно отстранена, но не застрашава витални структури, ако пациентът отказва хирургична намеса, или е в напреднала възраст и има висок оперативен риск поради придружаващи заболявания. Проблеми като обструкция на дихателните пътища, възлехидратни нарушения, хипертония, сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с адекватно медикаментозно лечение преди хирургичната интервенция. В ръцете на неврохирург с достатъчно опит хирургичното лечение по правило е ефективно. Въпреки това до 10% от туморите рецидивират, като основната причина за това са резидуалните тумори. Транзиторен или перманентен хипопитуитаризъм се среща до 30% от случаите след ТСА 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 методики 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 аденома. Натрупването на значителен индивидуален хирургически опит е един от решаващите фактори за постигането на оптимален следоперативен резултат. Транскраниална аденомектомия. Този достъп се използва много рядко, само при супраселарна компонента на тумора, обикновено като второстепенна операция след трансфеноидална аденомектомия.

Препоръки за клиничната практика.

4.1 Препоръчва се трансфеноидалната аденомектомия (ТСА) като метод на първи избор за лечение при повечето пациенти. (1 | ⊕⊕⊕○)

ТСА е предпочитаният хирургичен метод, като не се установяват значими разлики между микроскопския и ендоскопския подход по отношение на процента на излекуваните пациенти, рецидивите или усложненията. Резултатите зависят основно от опита неврохирургичния екип. При опитен неврохирург

първоначална ремисия може да се очаква при около 85% от хипофизните микроаденоми и 40-50% при макроаденомите. При наличие на инвазия в кавернозния синус, хипофизният аденом обикновено е нерезектабилен.

4.2 Предлага се да се обмисля повторна операция при пациенти с резидуална интраселарна туморна маса след първата ТСА. (2| ⊕⊕○○)

При наличие на персистираща активност на акромегалията след ТСА, по преценка на неврохирурга може да се извърши повторна операция.

4.3 Предлага се да не се прилага рутинно предоперативна медикаментозна терапия с цел подобряване на следоперативния резултат. (2| ⊕⊕○○)

По отношение на предоперативното лечение със соматостатинови аналози липсват достатъчно контролирани проучвания, които да доказват ползата от рутинното им приложение.

4.4 В случаи на тумори с параселарно разрастване с малка вероятност за тотална хирургична екстирпация се препоръчва отбременяваща операция за намаляване на туморната маса с цел по-добър последващ медикаментозен контрол. (2| ⊕⊕○○)

4.5 След хирургичната интервенция се препоръчва изследване на IGF-1 и случаен РХ на 12-та седмица или по-късно. При стойности на РХ >1 µg/L се предлага проследяване на РХ в хода на ОГТТ. (2| ⊕⊕⊕○)

Нивата на РХ могат да се проследят още на 1-вия постоперативен ден, но имат ограничена диагностична стойност, тъй като дори при нормална секреция на РХ, високите стойности могат да отразяват хирургичния стрес. Нивата на IGF-1 спадат бавно и изследването на 12-та седмица отразява достоверно ефекта от операцията. Нормална стойност на IGF-1 и недоловима стойност на РХ са достатъчни за приемане на хирургична ремисия. Ако РХ е доловим (т.е. >0,4 µg/L), измерването на РХ в хода на ОГТТ може да даде важна информация.

4.6 Препоръчва се извършване на образно изследване поне 12 седмици след операцията за визуализиране на резидуална формация и състоянието на прилежащите структури (1| ⊕⊕⊕○)

Контролното постоперативно образно изследване се извършва не по-рано от 12^{ма} седмица. При пациенти с предоперативно нарушение в зрителните полета периодично се извършва периметрия, тъй като подобрене може да се наблюдава до 1 година от операцията.

Радиотерапия (РТ)/Стереотактична радиотерапия (СРТ).

Прилага се при рецидивиращи 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. Съществен прогрес отбелязва съвременната лъчетерапия чрез усъвършенствуване на източниците и методите на фокусиране и ефективно нанасяне на радиационната доза върху аденوماتата тъкан. В резултат на това се постига по-прецизна, селективна туморна радиоаблация, свързана с по-ниски рискове от радиационно увреждане на нормалната хипофизна жлеза около аденома и оптикохиазмалния апарат. Стереотактичната радиотерапия (СРТ) включва различни модальности – гама нож, кибернож и линеен ускорител, които гоставят високоенергийни фотони. За СРТ се използва и протонен лъч, използващ протонни частици. СРТ може да бъде приложена като еднократна доза (както е при гама ножа) или на малки фракции. От изключително значение е и разположението на тумора – трябва да е на такова разстояние, че радиационната експозиция на хиазма оптикум да не надхвърля 8 Gy, за да се избегне радиационна увреда на оптичния апарат. Като цяло ефикасността на СРТ е подобна на конвенционалната РТ. В рамките на 5-10 год. от облъчването при повече от 50% от пациентите възниква хипопитуитаризъм и при двата метода на лечение (СРТ и конвенционална РТ). Рискът за мозъчносъдова болест се увеличава при пациенти след конвенционална РТ. Нивото на IGF-I се понижава много бавно след лъчетерапията, а за максимално понижение на РХ понякога са необходими повече от 15 години.

Препоръки за клиничната практика.

6.1 Препоръчва се приложението на радиотерапия в случаи-

те на резидуална туморна маса след хирургично лечение и липса на медикаментозно лечение, недостатъчна ефективност на оптимална медикаментозна терапия или лоша поносимост. (2 | ⊕⊕○○).

6.2 Предлага се приложението на стереотактична радиотерапия (СРТ) пред конвенционалната радиотерапия. (2 | ⊕⊕○○).

6.3 За оценка на ефекта от радиотерапията се препоръчва периодично изследване на PХ/IGF-1 след спиране на медикаментозната терапия (1 | ⊕⊕⊕○).

РТ обикновено се прилага като адювантна терапия при пациенти с недостатъчен контрол на акромегалията след операция и медикаментозна терапия, а не като първоначално лечение. Предимство на РТ е, че може да доведе до траен биохимичен контрол на заболяването, при което отпада нуждата от голяма медикаментозна терапия. Въпреки това, постигането на ремисия може да отнеме години, а при някои пациенти отговорът е непълен. Следователно, докато се чака настъпването на ефекта от радиотерапията, е необходимо медикаментозно лечение. При пациенти, проследявани до 15 години след СРТ, 10-60% от тях постигат ремисия на заболяването.

6.4 Препоръчва се ежегодна хормонална оценка в насока хипопитуитаризъм или други късни радиационни ефекти при пациенти с приложена радиотерапия. (1 | ⊕⊕⊕○)

Медикаментозно лечение. При персистираща биохимична и клинична активност на акромегалията след ТСА се налага медикаментозно лечение с цел контрол на заболяването.

1. Група – блокери на секрецията на PХ.

А) Соматостатиновите аналози се прилагат широко при болни с акромегалия в последните 30 години. Ефектите на соматостатина се медицат от 5 специфични рецепторни субтипа (SST1 - SST5), експресирани по тъканно специфичен начин, което определя функционалната и терапевтичната специфичност на действието на лиганда. Нормалните соматотропни клетки експресират предимно рецепторните субтипове SST2 и SST5, а повече от 90% от соматотропните

агеноми експресират също SST2 и SST5. **Соматостатиновите аналози от първа генерация – октреотид и ланреотид**, са селективни за SST2 и в по-слаба степен за SST5. Препарати:

- Sandostatin® LAR® (octreotide) – (20-40 mg през 28 дни, i.m. дълбоко глутеално)
- Somatuline® LA (lanreotide) – (30 mg през 14 дни, i.m. дълбоко глутеално)
- Lanreotide autogel – 60-120 mg – дългодействаща форма, която се прилага i.m. дълбоко глутеално през 28 дни.
- Pasireotide LAR – доза 40–60 mg на 4 седмици, дълбоко мускулно.

Пасиреотид LAR се отнася към втора генерация CCA и се свързва с повече подтипове соматостатинови рецептори – SST1-, SST2-, SST3- и особено SST5-рецепторите. Началната доза е 40 mg и може да се титрира до 60 mg месечно. Пасиреотид има по-силен инхибиторен ефект върху секрецията на PХ от октреотид. Ефективността на CCA е до 60%, но достигане на критериите за пълна ремисия се постига при около 30% от пациентите. За ефекта на CCA имат значение изходните нива на PХ 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. Редукция в размера на агенама с повече от 50% може да се наблюдава при близо $\frac{2}{3}$ от пациентите, но обикновено туморът отново нараства при спиране на лечението. Хирургичното намаляване на обема на макроагенама, който не може да бъде тотално отстранен, увеличава ефекта на последващото медикаментозно лечение със CCA. Над 80% от болните на медикаментозно лечение съобщават за подобрене на симптомите като главоболие, изпотяване и намаляване на дебелината на меките тъкани. Обикновено CCA се назначават след хирургично лечение, което не е довело до желаня биохимичен контрол или след лъчелечение в периода на все още повишено ниво на PХ. Първоетапно медикаментозно лечение може да се препоръча на болни с големи екстраселарни тумори, при които няма данни за компресия, при болни с риск

за хирургично лечение или при пациенти които отказват такава.

Основните странични ефекти на лечението със соматостатинови аналози са транзиторна диария, гагене и стомашен дискомфорт, които отзвучават за около 8-10 седмици. При някои пациенти може да се повиши нивото на кръвната захар. По-изразени въглехидратни нарушения или влошаване на гликемичния контрол при диабетици с акромегалия се наблюдава при лечението с пасиреотид. Асимптоматични жлъчни камъни могат да се появят в рамките на 18 месеца при 20% от болните. Лечението със ССА е доживотно. Разработени са форми на октреотид за орално приложение. Предварителните резултати показват, че оралното приложение е с по-слаб ефект в сравнение с ефекта на дългодействащите инжекционни форми на октреотид.

Б) Допаминаргични агонисти (ДА). Най-често използваният продукт е Каберголин в доза до 4 mg/седмично. По-рядко се използва Бромокриптин в доза до 15 mg/дневно. Техният ефект е значително по-слаб от този на ССА. На монотерапия с ДА отговарят под 30% от болните, а критериите за пълна ремисия достигат до 10% от пациентите и то само при не много високи изходни нива на PХ и IGF-I. Прогъжителност на лечението – доживотно.

2. Втора група – блокер на рецепторите на PХ. В тази група има само един продукт – Pegvisomant. Пегвисомант представлява компетитивен рецепторен антагонист на PХ и свързвайки се с рецептора, блокира периферната продукция на IGF-1. Медикаментът не е блокер на синтеза на PХ, поради което хиперсекрецията на PХ персистира по време на лечението. Нормализиране на IGF-I се наблюдава в до 65% от болните с акромегалия. Недостатък е, че не се постига намаляване на туморния растеж. Пегвисомант се прилага подкожно в дози от 10 - 40 mg дневно. Нормализирането на IGF-1 е дозозависимо и при титриране до 40 mg се наблюдава нормализиране на IGF-1 при до 95% от случаите. В реалната клинична практика нормализиране на IGF-1 се съобщава при 63% от пациентите. При лечение с Пегвисомант PХ не се използва като маркер за

ефективност, тъй като нивото му остава високо. Тъй като Пегвисомант няма потискащ ефект върху тумора, препоръчва се образно изследване на 6-ти и 12-ти месец от началото на терапията. Ако няма промяна в размера на остатъчния аденом, се продължава с ежегодно образно проследяване. При наличие на голям тумор в непосредствена близост до хиазма оптикум или други витални централни структури, се предпочита друга медикаментозна терапия. **Страничните ефекти на Пегвисомант** се изявяват в хиперхидроза до 7% от пациентите; астения до 6%; главоболие до 6%; увеличаване на трансаминазите до 1%. Продължителността на лечението е доживотно.

Комбинирано медикаментозно лечение се налага при пациентите, които частично отговарят на лечението с отделните групи препарати. Прилагат се индивидуализирани схеми. Синергични комбинации:

- ССА – соматостатинови аналози, ДА – допаминови агонисти
- ССА, Пегвисомант
- ССА, ДА, Пегвисомант
- ДА, Пегвисомант

Продължителност на лечението – доживотно.

Препоръки за клиничната практика.

5.1 Препоръчва се адювантно медикаментозно лечение при пациенти с персистираща активност на заболяването след хирургичната интервенция. (1 | ⊕⊕⊕○)

5.2 Препоръчва се започване на лечение със соматостатинов аналог (ССА) от първа генерация при пациенти с изразена активност на заболяването. (2 | ⊕⊕○○)

5.3 Предлага се да не се извършва рутинна ехография на коремни органи с оглед холелитиаза при пациенти на лечение със ССА (2 | ⊕⊕○○). Такава е необходима при клинична симптоматика на жлъчнокаменна болест. (2 | ⊕⊕○○)

В България е наличен само един дългодействащ соматостатинов аналог октреотид LAR, който се поставя дълбоко мускулно. Началната доза е 20 mg месечно, като дозата се титрира през 3-6 месеца с редукция до 10 mg или покачване до 40 mg

месечно. Ефектът от лечението се проследява чрез серумните нива на РХ и IGF-1 на 12^{-та} седмица, непосредствено преди апликацията на следващата доза. Смята се, че стойностите на РХ в хода на ОГТТ не носят допълнителна информация и тестът може да не се извършва.

Приложението на ССА често води до подобрение на артралгиите, хиперхидрозата, едема на меките тъкани и главоболието.

5.4 Може да се опита първоначално лечение с допаминов агонист, каберголин, при пациенти с дискретно повишен IGF-1 и леко изразена клинична симптоматика. (2| ⊕⊕○○)

Постигане на биохимичен контрол на фона на каберголин се съобщава при до 30% от пациентите. Каберголин е ефективен основно при пациенти с ниска биохимична активност на заболяването (<2,5 над горната граница на нормата) с или без придружаваща хиперпролактинемия.

Не е установен повишен риск от прогресивна валвулопатия при болните с акромегалия, подобно на тези с пролактиноми. Предлага се извършване на ехокардиографско изследване при започване на терапията и периодично, ако се прилага каберголин >2 mg седмично.

5.5 При непълен биохимичен контрол на фона на първа генерация ССА лечението може да се замени с пасиреотид LAR.

(2| ⊕⊕○○)

При липса на биохимичен контрол на фона на максимална доза ССА от първа генерация лечението може да се индивидуализира според възлехидратната обмяна и клиничната значимост на резидуалния тумор. Пасиреотид може да нормализира нивата на IGF-1 при до половината от случаите. Тъй като при преминаване на пасиреотид биохимичният контрол може да се подобри при пациенти с недостатъчен контрол на фона на октреотид или ланреотид, медикаментът се препоръчва като терапия от втора линия. Необходимо е проследяване на кръвната захар всяка седмица през първите три месеца от лечението и през първите 4-6 седмици при покачване на дозата, след което по клинична преценка в хода на продължаващото лечение.

5.6 При непълен биохимичен контрол на фона на ССА може да се премине към лечение с пегвисомант. (2| ⊕⊕○○)

5.7 При непълен биохимичен контрол на фона на ССА и клинично значим неоперабилен тумор може да се добави пегвисомант или каберголин. (2| ⊕⊕○○)

5.8 Предлага се периодичен МРТ контрол за оценка на туморния размер при пациенти на лечение с пегвисомант. (2| ⊕⊕○○)

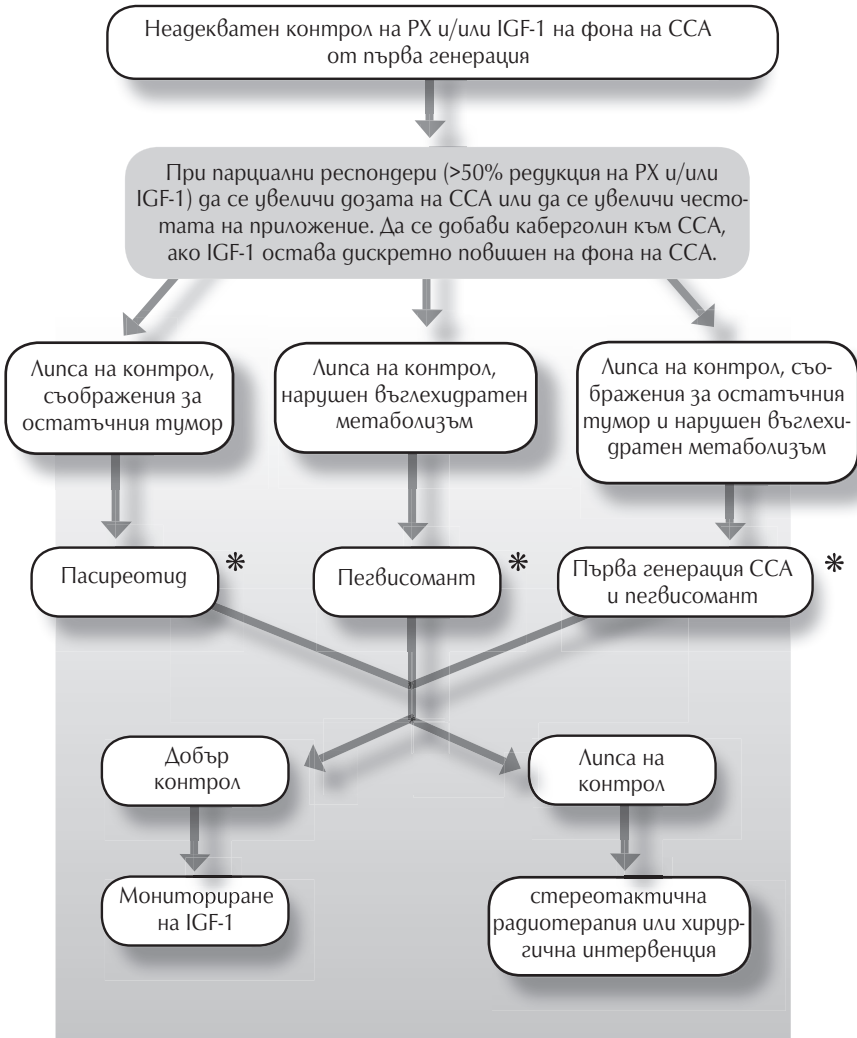
5.9 Предлага се мониториране на чернодробната функция ежемесечно през първите 6 месеца, а след това на 6 месеца, при пациенти на терапия с пегвисомант. При покачване на трансаминазите > 3 пъти над горна граница на нормата на фона на пегвисомант, може да се обсъди спиране на лечението. (2| ⊕⊕○○)

Препоръчва се образно изследване на 6^{ти} и 12^{ти} месец от началото на терапията. Ако няма промяна в размера на остатъчния аденوم, се продължава с ежегодно образно проследяване. При наличие на голям тумор в непосредствена близост до хиазма оптикум или други витални централни структури, се предпочита друга медикаментозна терапия.

Комбинирана терапия. Възможни са различни комбинации между отделните групи медикаменти, което води до допълнителен контрол при до $1/3$ от пациентите.

На *фигура 1* е представен терапевтичен алгоритъм при пациенти с персистираща хормонална активност на заболяването на фона на първа генерация ССА.

Фигура 1. Терапевтичен алгоритъм при пациенти с неадекватен контрол на фона на първа генерация соматостатинов аналог.



РХ – растежен хормон;

IGF-1 – инсулиноподобен растежен фактор 1;

ССА – соматостатинов аналог;

* – при ниска биохимична активност е възможно добавяне на каберголин.

Специални състояния

7.1 При гигантизъм се препоръчва придържане към описаните досега стандартни препоръки, за нормализиране на хиперсекрецията на РХ и IGF-1 (1| ⊕⊕⊕○).

Гигантизмът е много рядко състояние, което се дължи на фамилни или спорадични соматотропиноми, възникващи в детството или пубертета. Свръхсекрецията на РХ преди затварянето на епифизарните фузи, както и последващото повишаване на IGF-1, води до прекомерно израстване на височина. Скелетните промени са необратими. Подходът към такива пациенти е строго индивидуализиран и трябва да цели бързо овладяване както на хормоналната хиперсекреция, така и на туморната маса. Лечението е трудно, често се налагат повече от една ТСА, последвани от адювантна медикаментозна терапия и нерядко РТ.

Бременност

7.2 Предлага се преустановяване на лечението с дългодействащ соматостатинов аналог или пегвисомант приблизително 2 месеца преди планиране на бременност. До зачеването може да се прилага краткодействащия октреотид.

(2| ⊕⊕○○)

7.3 По време на бременност се препоръчва преустановяване на медикаментозната терапия за акромегалия и приложение само в случаи за ограничаване на туморния растеж. (1| ⊕⊕⊕○)

7.4 По време на бременност се препоръчва периодично извършване на периметрия при пациентки с макроаденоми.

(1| ⊕⊕○○)

Октреотид се свързва със соматостатиновите рецептори на плацентата и я преминава, което означава, че може да се засегнат фетални тъкани с широко разпространение на соматостатинови рецептори, най-вече мозъка. Имайки предвид дългия ход на заболяването, прекъсването на терапията за 9-12 месеца не би оказало неблагоприятно влияние в дългосрочен план. От друга страна, тези медикаменти могат да контролират туморния обем и в случаи на нарастване на аденома могат да се предпочетат пред хирургична интервенция. Препро-

ръчва се клинично проследяване на пациентки с макроаденоми за главоболие и очни нарушения. До момента опитът с пегвисомант по време на бременност е крайно ограничен и използването му в такива случаи не се препоръчва.

7.5 Предлага се да не се проследяват РХ и/или IGF-1 по време на бременност. (2| ⊕○○○)

Проследяването на РХ и IGF-1 по време на бременност обикновено се преустановява, тъй като в циркулацията се открива и плацентарната форма на РХ, която също стимулира производството на IGF-1.

1.0 Препоръки за диагноза на акромегалия	Клас	Ниво
1.1 Препоръчва се изследване на IGF-1 при пациенти с типична клинична симптоматика за акромегалия. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
1.2 Предлага се изследване на IGF-1 при пациенти без типична клинична симптоматика за акромегалия, но наличие на няколко от следните състояния: сънна апнея, захарен диабет тип 2, инвалидизиращ артрит, синдром на карпалния тунел, хиперхидроза, артериална хипертония. (2 ⊕⊕○○)	II	C
1.3 Препоръчва се изследване на IGF-1 за изключване на акромегалия при пациенти с хипофизарна лезия. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
1.4 Препоръчва се да не се използва на случайно измерена стойност на РХ за поставяне на диагноза акромегалия. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
1.5 При пациенти с високи или гранични стойности на IGF-1 диагнозата се потвърждава при РХ>1 μg/L в хода на орален глюкозо-толерансен тест. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
1.6 След биохимично диагностициране на акромегалията, се препоръчва извършване на магнитно резонансна томография (МРТ) за визуализиране на аденома. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
1.7 Предлага се извършване на периметрия, когато се установи, че туморът допира или притиска хиазма оптикум. (2 ⊕⊕⊕○)	II	B

2.0 Придружаващи заболявания и риск за смърт.	Клас	Ниво
2.1 Предлага се всички пациенти с акромегалия да се оценяват за придружаващи заболявания като захарен диабет, сърдечносъдови заболявания, остеоартрит и сънна апнея. (2 ⊕⊕○○)	II	C
2.2 Препоръчва се всяко от тези придружаващи заболявания да се проследява и стриктно да се контролира.		
2.3 Предлага се скриниране за неоплазия на колона чрез колоноскопия при диагностициране на акромегалия. (2 ⊕⊕○○)	II	C
2.4 Препоръчва се ехографско изследване на щитовидната жлеза при наличие на лобираност при палпация. (2 ⊕⊕○○)	II	C
2.5 Препоръчва се изследване в насока хипопитуитаризъм и при установяване на такъв, заместване на съответния хормонален дефицит. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
3.0 Цели на терапията	Клас	Ниво
3.1 Предлага се за контрол на заболяването да се приема постигането на нормални за съответната възраст стойности на IGF-1. (2 ⊕⊕○○)	II	C
3.2 Предлага се постигане на прицелни нива на случаен $PX < 1 \mu\text{g/L}$. (2 ⊕○○○)	II	C
3.3 Предлага се да се използват едни и същи лабораторни методи за оценка на PX и IGF-1 в хода на проследяването на един и същи пациент. (2 ⊕⊕○○)	II	C
4.0 Хирургично лечение	Клас	Ниво
4.1 Препоръчва се трансфеноидалната агеномектомия (ТСА) като метод на първи избор за лечение при повечето пациенти. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
4.2 Предлага се да се обмисля повторна операция при пациенти с резидуална интраселарна туморна маса след първата ТСА. (2 ⊕⊕○○)	II	C
4.3 Предлага се да не се прилага рутинна предоперативна медикаментозна терапия с цел подобряване на следоперативния резултат. (2 ⊕⊕○○).	II	C

4.4 В случаи на тумори с параселарно разрастване с малка вероятност за тотална хирургична екстирпация се препоръчва отбременяваща операция за намаляване на туморната маса, с цел по-добър последващ медикаментозен контрол. (2 ⊕⊕○○)	II	C
4.5 След хирургичната интервенция се препоръчва изследване на IGF-1 и случаен РХ на 12-та седмица или по-късно. При стойности на РХ>1 μg/L се предлага проследяване на РХ в хода на ОГТТ. (2 ⊕⊕⊕○)	II	B
4.6 Препоръчва се извършване на образно изследване поне 12 седмици след операцията за визуализиране на резидуална формация и прилежащите структури (1 ⊕⊕⊕○).	I	B
5.0 Медикаментозно лечение	Клас	Ниво
5.1 Препоръчва се адювантно медикаментозно лечение при пациенти с персистираща активност на заболяването след хирургичната интервенция. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
5.2 Препоръчва се започване на лечение със соматостатинов аналог (ССА) от първа генерация при пациенти с изразена активност на заболяването. (2 ⊕⊕○○)	II	C
5.3 Предлага се да не се извършва рутинна ехография на коремни органи с оглед холелитиаза при пациенти на лечение със ССА. (2 ⊕⊕○○). Такава е необходима при клинична симптоматика на жлъчнокаменна болест. (2 ⊕⊕○○)	II	C
5.4 Може да се опита първоначално лечение с допаминов агонист, каберголин, при пациенти с дискретно повишен IGF-1 и леко изразена клинична симптоматика. (2 ⊕⊕○○)	II	C
5.5 При непълен биохимичен контрол на фона на първа генерация ССА лечението може да се замени с пасиреотиг LAR. (2 ⊕⊕○○)	II	C
5.6 При непълен биохимичен контрол на фона на ССА може да се премине към лечение с пегвисомант. (2 ⊕⊕○○)	II	C
5.7 При непълен биохимичен контрол на фона на ССА и клинично значим неоперабилен тумор може да се добави пегвисомант или каберголин. (2 ⊕⊕○○)	II	C

5.8 Предлага се периодичен МРТ контрол за оценка на туморния размер при пациенти на лечение с пегвисомант. (2 ⊕⊕○○)	II	C
5.9 Предлага се мониториране на чернодробната функция ежемесечно през първите 6 месеца, а след това на 6 месеца, при пациенти на терапия с пегвисомант. При покачване на трансaminaзите > 3 пъти над горна граница на нормата на фона на пегвисомант, може да се обсъди спиране на лечението. (2 ⊕⊕○○)	II	C
6.0 Радиотерапия(РТ)/Стереотактична радиотерапия (СРТ)	Клас	Ниво
6.1 Препоръчва се приложението на радиотерапия в случаите на резидуална туморна маса след хирургично лечение и липса на медикаментозна терапия, недостатъчна ефективност на оптимална медикаментозна терапия или лоша поносимост. (2 ⊕⊕○○)	II	C
6.2 Предлага се приложението на стереотактична радиотерапия (СРТ) пред конвенционалната радиотерапия. (2 ⊕⊕○○)	II	C
6.3 За оценка на ефекта от радиотерапията се препоръчва периодично изследване на РХ/IGF-1 след спиране на медикаментозната терапия. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
6.4 Препоръчва се ежегодна хормонална оценка в насока хипопитуитаризъм или други късни радиационни ефекти при пациенти с приложена радиотерапия. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
7.0 Специални състояния	Клас	Ниво
7.1 При гигантизъм се препоръчва придържане към стандартните препоръки, описани досега, за нормализиране на хиперсекрецията на РХ и IGF-1. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
7.2 Предлага се преустановяване на лечението с дългодействащ соматостатинов аналог или пегвисомант приблизително 2 месеца преди планиране на бременност. До концепцията може да се прилага краткотействащия октреотид. (2 ⊕⊕○○)	II	C
7.3 По време на бременност се препоръчва преустановяване на медикаментозната терапия за акромегалия и	I	B

приложение само в случаи за ограничаване на туморния растеж. (1 ⊕⊕⊕○)		
7.4 По време на бременност се препоръчва периодично извършване на периметрия при пациентки с макроаденоми. (1 ⊕⊕○○)	I	C
7.5 Предлага се да не се проследяват PХ и/или IGF-1 по време на бременност. (2 ⊕○○○)	II	C

II. ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И ПРОЛАКТИНОМ

Пролактинът е хормон, който се синтезира и секретира главно от лактотрофите на аденохипофизата. Основното му биологично действие е да индуцира и поддържа лактацията след раждането (физиологична хиперпролактинемия). Хиперпролактинемията извън този период е патологична и може да се дължи на различни причини (полиетиологичен синдром).

Етиология на хиперпролактинемията:

1. **Физиологична хиперпролактинемия** е хиперпролактинемията по време на бременност и кърмене. Физиологично транзиторно покачване на пролактина може да се установи и при: коитус; физически упражнения; сън; стрес; стимулиране на гърдните зърна.

2. **Патологична хиперпролактинемия** настъпва в резултат на:

- **Хипоталамични процеси:** супраселарни тумори (краниофарингиом, гермином, метастази в хипоталамуса, менингиом); хирургия в супраселарната област; инфилтративни процеси; лъчетерапия; травматично прекъсване на хипофизарната гръжка.

- **Хипофизни процеси:** пролактином; соматопролактином; плурихормонален аденом; лимфоцитарен хипофизит; псевдопролактином (компресиращ хипофизната гръжка несекретиращ макроаденот); травми или хирургични интервенции в областта;

- **Системни нарушения:** патологични процеси в областта

на гръдния кош (травма на гръдната стена, изгаряния, гръдна операция, херпес зостер); хронична бъбречна недостатъчност; цироза; лъчетерапия в областта на черепа; епилептични припадъци; поликистозна болест на яйчиците.

• **Медикаментозно-индуцирана хиперпролактинемия** при прием на анестетици; невролептици/антипсихотици; антидепресанти; антиконвулсанти; антихистамини (някои от по-старите H₂ блокери); антихипертензивни; холинергични агонисти; блокери на допаминовите рецептори; инхибитори на допаминовия синтез; естрогени (орални контрацептиви); опиати и опиатни антагонисти.

• **Макропролактинемия** (хиперпролактинемия, дължаща се на присъствието в циркулацията на високомолекулните форми на пролактина).

• **Фамилна хиперпролактинемия** (дължаща се на герминативна мутация в гена на пролактиновия рецептор (PRLR), водеща до загуба на функцията и съответно нечувствителност към пролактин).

Пролактиномите са тумори, които произхождат от лактотрофните клетки и представляват около 40% от всички тумори на хипофизата. Средната честота е приблизително 10 на 100 000 при мъжете и около 30 на 100 000 при жените, с пик на заболяемостта при жените на възраст 25–34 години. В 65% от случаите са микроаденоми (предимно при жените), в 35 % от случаите – макроаденоми (по-чести при мъжете). Болшинството от пролактиномите са бенигнени тумори, малигнените варианти са изключително редки.

Клинични прояви на хиперпролактинемията

Хиперпролактинемията води до инхибиране на пулсативната секреция на гонадотропин-освобождаващия хормон с последващо намаление на секрецията на лутеинизиращия хормон (ЛХ) и на фоликулостимулиращи хормон (ФСХ). В резултат на това хиперпролактинемията причинява типични симптоми при пременопаузални жени и при мъже, но не и при жени в постменопауза. От друга страна, пролактиномите при жени и мъже показват значителни различия (таблица 2).

Таблица 2. Основни различия на пролактиномите при мъже и жени

	ЖЕНИ	МЪЖЕ
Размер на аденома	Предимно микроаденоми	Предимно макроаденоми
Пик на заболяемостта	20–40 годишна възраст	40–60 годишна възраст
Най-чести клинични симптоми пременопаузална възраст	Забавен пубертет Първична аменорея Забавен растеж зрителни нарушения	Забавен пубертет; Забавен растеж Главоболуе и/или
репродуктивна възраст	Олигоменорея/аменорея Хронична ановулация Инфертилитет Галакторея Хирзутизъм (лек), акне, себорея	Намалено либидо Еректилна дисфункция Главоболуе Зрителни нарушения Хипопитуитаризъм (парциален)
пострепродуктивна възраст	Намалена костна маса Симптоми от туморния растеж (при макроаденомите)	Намалена костна маса Намалена мускулна маса Симптоми от туморния растеж

Пременопаузални жени. Хиперпролактинемията при жени в пременопауза се извявява клинично най-често с менструални нарушения (олигоменорея или аменорея), галакторея, хронична ановулация, хипогонадизъм, инфертилитет. Клиничната картина до голяма степен корелира със степента на хиперпролактинемията.

- **Изразената хиперпролактинемия (PRL над 100 ng/mL)** обикновено се свързва с манифестен хипогонадизъм, аменорея, горещи вълни и вагинална сухота.

- **Умерената хиперпролактинемия (PRL от 50 до 100 ng/mL)** се манифестира най-често с олиго- до аменорея и/или галакторея.

- **Леката хиперпролактинемия (PRL от 20 до 50 ng/mL),** може да причини само хиполутеинизъм и само в около 20% от случаите се свързва с безплодие.

Жените с вторична аменорея, резултат на хиперпролактинемия, имат по-ниска костна минерална плътност на гръбначния стълб и предмишницата в сравнение със здравите жени. Възстановяването на менструацията на фона на терапията, води до увеличаване на костната плътност, въпреки че може да не достигне нормата.

Постменопаузални жени. Поради физиологичния хипогонадизъм, в който се намират тези жени, основните симптоми на хиперпролактинемията (аменорея и галакторея) не могат да се проявят. Клинична изява в този период имат само големите макропролактиноми като на преден план излизат симптомите на туморния растеж (главоболие и зрителни нарушения). Микропролактиномите обикновено се откриват случайно, когато се извършва МРТ изследване по друга причина.

Мъже – хиперпролактинемията причинява хипогонадотропен хипогонадизъм при мъжете, който се проявява с намалено либидо, импотентност, безплодие, гинекомастия и по-рядко галакторея. Както при жените, и тук съществува строга корелация между наличието на някой от тези симптоми и степента на хиперпролактинемията. В дългосрочен план хиперпролактинемията води до намалена мускулна маса, намалено телесно окосмяване и остеопороза.

Препоръки за диагностика и лечение на хиперпролактинемия

1. Диагностика на хиперпролактинемията

Диагностичният процес за потвърждаване на хиперпролактинемия и уточняване на нейната форма се базира на анамнестичните данни, физикалния преглед, лабораторни и образни методи на изследване. Изследване на пролактин се назначава при симптоматика, суспектна за хиперпролактинемия: жени с олигоменорея, аменорея или галакторея и мъже със симптоми на хипогонадизъм, импотентност или гинекомастия.

Референтните граници за серумния пролактин са обичайно до около 30 ng/mL (30 mcg/L) при жени в пременопауза и до 20 ng/mL (20 mcg/L) при мъже и жени в постменопауза.

Анамнезата има за цел търсене на специфичните симптоми и на причината за хиперпролактинемията.

При жена в репродуктивна възраст на първо място трябва да се изключи физиологична хиперпролактинемия в резултат на бременност!

На второ място трябва да се изключи прием на медикаменти, които могат да причинят хиперпролактинемия (като естрогени, невroleптици, антидепресанти, метилдопа, верапамил). Загължително трябва да се изследва тироидната функция за изключване на недиагностициран първичен хипотиреоидизъм, който е често ендокринна патология и може да бъде единствена причина за хиперпролактинемията.

Трябва насочено да се разпита за главоболие, зрителни нарушения, анамнеза за хронично бъбречно или чернодробно заболяване.

Не на последно място, да се уточни дали са спазени загължителните условия за вземане на кръвните проби за пролактин, за да се изключат фалшиво положителни резултати.

Физикалният преглед трябва да бъде насочен към търсене на галакторея (спонтанна или при експресия), търсене на травма и патологични процеси на гръдната стена, изследване за наличие на хиазмален синдром (квадрантопсия, битемпорална хемианопсия), търсене на признаци на хипотиреоидизъм и хипогонадизъм.

Лабораторна диагностика

За да се установи диагнозата хиперпролактинемия, поради високата чувствителност на съвременните тестове, се препоръчва еднократно измерване на серумния пролактин; ниво над горната граница на нормата потвърждава диагнозата, но трябва да се има предвид, че пролактинът е стресов хормон. За да се избегне лабораторна грешка, е необходимо кръвната проба да се вземе след 20 минути покой /в легнало или седнало положение/, за предпочитане сутрин на гладно. Не се препоръчва динамично изследване на пролактиновата секреция за диагностициране на хиперпролактинемията (1|⊕⊕⊕⊕).

Горнораничните или леко повишени стойности на пролактина (до 40 ng/ml) налагат повторно извършване на теста при стриктно спазени условия за избягване на преданалитична грешка преди да се приеме, че пациентът има хиперпролактинемия. Ако стойността от повторното изследване е все още повишена, следващата стъпка е да се определи причината.

Серумни пролактинови стойности над 200 ng/mL обикновено показват наличието на пролактин-секретиращ аденом (пролактином).

При пациенти с асимптоматична хиперпролактинемия, се предлага да се направи изследване за макропролактин (2I ⊕⊕○○).

Макропролактинемия. В циркулацията пролактинът съществува в три основни форми: 95% съставлява мономерната форма (23,5 kDa), в по-малки количества има 50–60 kDa димери („big prolactin“) и високомолекулни форми 150–170 kDa („big-big prolactin“). Макропролактинемията е хиперпролактинемия, дължаща се на преимущественото присъствие в циркулацията на високомолекулните форми на пролактина, които най-често представляват комплекси на мономерен ПРЛ с имуноглобулин G (IgG), по-рядко с IgA и IgM, ковалентно или нековалентно свързани молекули ПРЛ, гликозилирани форми и др.

За изключване на макропролактинемия като скринингов тест се препоръчва изследване на серумен ПРЛ в хода на РЕГ преципитационен тест (преципитация с полиетиленгликол).

Преобладаващият процент пациенти с макропролактинемия са асимптоматични, поради което не са показани за лечение, а само за ежегодно проследяване – изследване на пролактин и макропролактин. В много редки случаи е налице типична за хиперпролактинемия симптоматика при пациенти с макропролактинемия – най-често когато се дължи на комплекси на мономерен пролактин с IgG, които лесно дисоциират и освобождават мономерната форма, която осъществява биологичното си действие. В тези редки случаи се налага лечение с допаминов агонист.

Когато има несъответствие между размера на тумора и пролактиновите нива (много голям тумор на хипофизата и лека хиперпролактинемия), се препоръчва серийно разреждане на серумните проби за елиминиране на артефакт, който може да възникне при някои имунорадиометрични анализи, водещи до фалшиво ниска стойност на пролактина („ефект на куката“) (1| ⊕⊕⊕⊕).

Ефектът на куката (Hook effect) се появява при много високи нива на серумния пролактин, който насища както улавящите, така и сигналните антители, използвани в имунорадиометрични и хемилуминесцентни анализи, предотвратявайки свързването на двете в „сандвич“. В резултат на това стойностите на пролактина са фалшиво ниски. Съмнение за изявта на „ефект на куката“ възниква при наличие на голям аденом от образната диагностика и несъответно повишение на пролактина. За диференциална диагноза с псевдопролактином тестът трябва да се повтори като се използва 1:100 разреждане на серума.

Нивото на пролактина до голяма степен е ориентир за подлежащата причина на хиперпролактинемията, но има и изключението (фигура 2).

2. Причини за хиперпролактинемия:

Препоръчва се да се изключат употреба на медикаменти, хипотиреоидизъм и параселарни тумори при пациенти със симптоматична нефизиологична хиперпролактинемия (1| ⊕⊕⊕⊕).

Хиперпролактинемията при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) се дължи на намален клирънс на пролактина. Серумните концентрации на пролактин обикновено са до 10 пъти по-високи при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, изискващи диализа. Нивата на пролактин от такава величина при наличие на ХБЗ 4 или 5 стадий и при отсъствие на други аномалии на хипофизни хормони или симптоми, предполагащи тумор на хипофизата (например загуба на зрение), обикновено не се нуждаят от допълнителна оценка на хипофизата. При

Фигура 2. Диагностичен алгоритъм в зависимост от нивата на пролактина.



ХБЗ 1-3 ст., при които не се очаква повишение на пролактина в резултат на намален клирънс, трябва да се обсъди извършване на МРТ на хипофизата. Решението за назначаване на това изследване се основава на степента на хиперпролактинемията и степента на бъбречната увреда.

3. Медикаментозно-индуцирана хиперпролактинемия

Победение при медикаментозно индуцирана хиперпролактинемия

При симптоматичен пациент със съмнение за медикаментозно индуцирана хиперпролактинемия, се предлага преустановяване на лечението за 3 дни или заместване с алтернативно лекарство, последвано от повторно измерване на серумния пролактин (2| ⊕⊕○○).

Прекратяване или заместване на антипсихотик не трябва да се предприема без консултация с наблюдаващия психиатър на пациента. Ако лекарството не може да бъде преустановено и началото на хиперпролактинемията не съвпада с иницирането на терапия, се препоръчва да се направи МРТ на хипофизата, за диференциране на медикаментозно индуцирана хиперпролактинемия от симптоматична хиперпролактинемия, дължаща се на хипофизна или хипоталамична маса (1| ⊕○○○)

Предлага се пациентите с асимптоматична, медикаментозно индуцирана хиперпролактинемия да не се лекуват (2| ⊕⊕○○). Предлага се използването на естрогени или тестостерон при пациенти с дългосрочен хипогонадизъм (хипогонадни симптоми или ниска костна маса), свързани с медикаментозно-индуцирана хиперпролактинемия (2| ⊕○○○).

Първа стъпка в лечението на медикаментозно-индуцираната хиперпролактинемия е да се спре лекарството, ако това е клинично осъществимо. Ако това не е възможно, се препоръчва употребата на медикамент с подобно действие, който не причинява хиперпролактинемия. Ако лечението с медикамента трябва да продължи, внимателно да се приложи допаминов агонист след консултация с психиатъра, който лекува пациента (2| ⊕○○○).

Златен стандарт в образната диагностика на хипофизата е магнитно-резонансната томография (МРТ) с контрастно усилване на образа (Gadolinium).

Препоръчва се извършването на образна диагностика при пациент с каквато и да е степен на хиперпролактинемия, за

да се търси тумор в хипоталамо-хипофизната област, освен ако пациентът приема лекарство, за което е известно, че причинява хиперпролактинемия или е с изразено увреждане на бъбречната функция.

Ако се открие туморна маса в областта на турското сепло, трябва да се оцени и секрецията на останалите аденохипофизни хормони за изключване на ко-секреция или хипофункция по една или повече оси.

Ако МРТ показва нормален образ на хипоталамо-хипофизарната област и няма ясни причини за хиперпролактинемия, се поставя диагнозата идиопатична хиперпролактинемия. При някои пациенти този синдром може да се дължи на микроаденом, който е твърде малък, за да се визуализира при образната диагностика.

Офталмологичен преглед се препоръчва при всички пациенти с органична хиперпролактинемия, дължаща се на пролактин продуциращ аденом. Прегледът трябва да включва: определяне на зрителна острота (визус), изследване на очни дъна и компютърна периметрия.

4. Лечение на хиперпролактинемия

Лечението на хиперпролактинемията има 3 основни цели: 1) Възстановяване на гонадната функция; 2) Възстановяване на сексуалната функция; 3) Контрол и редукция на туморния обем.

Индикациите за лечение са: инфертилитет; зрителни нарушения; хипогонадизъм; нарушения в пубертетното развитие; галакторея /ако е единствен симптом – само ако създава дискомфорт/; превенция на костната загуба при жени.

Препоръчва се терапия с допаминов агонист, с цел да се понижат нивата на пролактина, да се намали размера на тумора и да се възстанови гонадната функция при пациенти със симптоматични, пролактин секретирани микроаденоми или макроаденоми (1| ⊕⊕⊕⊕). Препоръчва се употребата на каберголин за предпочитание пред другите допамини агонисти, тъй като има по-висока ефективност при норма-

лизиране нивата на пролактина, както и по-висока честота на намаляване на размера на тумора (1| ⊕⊕⊕⊕).

Медикаментозната терапия е базирана на физиологичната регулация на пролактиновата секреция – допаминовите D2-рецепторни агонисти (ДА) са средство на първи избор при лечението на пролактиномите.

Бромокриптин табл. 2,5 mg първият препарат, въведен в клиничната практика за лечение на хиперпролактинемия, с доказана ефективност и безопасност, но с чести нежелани реакции от хипотония, ортостатизъм и гастро-интестинални оплаквания, поради което се препоръчва ниска начална доза (1,25 mg вечер преди лягане) и постепенното ѝ покачване през 2-3 дни до постигане на оптимална доза. Обичайната дневна доза варира между 5 и 15 mg. Оптималната доза е индивидуална: това е дозата, която осигурява трайна нормопролактинемия, липса на клинични симптоми и ефективна редукция на туморния обем. При около 25% от пациентите се наблюдава резистентност към Бромокриптин, която се дефинира като неповлияваща се хиперпролактинемия в продължение на поне 3 месеца лечение на фона на доза от минимум 15 mg дневно. Нежелани реакции: гадене, повръщане, световъртеж, хипотония с ортостатизъм, умора. При лечение с високи дози са възможни някои редки нежелани реакции: халюцинации, обърканост, ксеростомия, констипация, дискинезия, крампи, зрителни нарушения.

Каберголин табл. 0,5 mg е по-нов допаминов агонист, притежаващ три безспорни предимства пред Бромокриптин: депо-ефект, който позволява двукратно и дори еднократно седмично приложение; по-добра поносимост и по-добър ефект по отношение на нормализиране на пролактинемията и редукция на туморния обем. Началната доза е 0,5 mg седмично (в 1 или 2 приема), а оптималната терапевтична доза се достига чрез постепенно покачване с 0,5 mg седмично и ежемесечен контрол на пролактина. При около 10% от пациентите се наблюдава резистентност към Каберголина. Максималната дневна доза не трябва да превишава 3 mg, но такива дози никога не се

използват при лечение на пролактином. В редки случаи на инвазивни агресивни тумори дозата може да достигне 4,5 - 5,0 mg седмично.

Нежелани реакции: същите като при Бромокриптин, но се изявяват много по-рядко и в по-малка степен. Контраиндикации: алергия към каберголин; чернодробна недостатъчност, анамнеза за токсикоза на бременността; фиброзна валвулопатия; психози; бременност и кърмене. До момента няма категорични данни за профибротичен ефект на Каберголин при пациенти с пролактином. Независимо от това, специално внимание се изисква при пациентите с високи поддържащи дози, при които изходното и ежегодното ехокардиографски изследване са наложителни.

Квинаголид табл. 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 150 mcg е неерготаминов дериват. Подобно на останалите допаминови агонисти се започва с ниска доза и бавно се титрира до оптималната дневна доза, която обичайно е 75 - 150 mcg; максималната доза е 300 mcg дневно. Има същите контраиндикации и нежелани реакции като останалите допаминови агонисти.

Предлага се клиницистите да не лекуват асимптоматични пациенти с микропролактиноми с допаминови агонисти (2| ⊕○○○).

Лечение с допаминов агонист или орални контрацептиви се предлага при пациентки с микроаденоми които имат аменорея (2| ⊕○○○).

Препоръчва се, с внимателно клинично и биохимично проследяване, терапевтичната доза да бъде намалена и евентуално прекратена при пациенти, които са лекувани с допаминови агонисти поне 2 год., които са нормализирали серумния пролактин и нямат видим резидуален тумор на МРТ (2| ⊕○○○).

Проследяване на лечението с допаминови агонисти на пациенти с пролактиноми.

При пациенти, които започват терапия с допаминов агонист, проследяването включва:

1) Контролно измерване на пролактина 1 месец след започване на терапията за корекция на дозата; след постигане на нормо-пролактинемия – контролно изследване на пролактин на 3 месеца за преценка на поддържащата доза допаминов агонист.

2) Контролна МРТ след 1 год. лечение при микропролактином; след 6 месеца лечение при макропролактином с добър терапевтичен отговор; след 3 месеца при пациенти с макропролактином, ако нивата на пролактина продължават да се увеличават въпреки лечението с допаминергични средства, или ако има нови симптоми, напр. галакторея, нарушения на зрението, главоболие или други хормонални нарушения;

3) Изследване на зрителните полета чрез компютърна периметри: изходно и на 6 месеца в хода на лечението особено при макропролактином.

4) Оценка и лечение на съпътстващи заболявания, напр. костна загуба, персистираща галакторея при нормализирани нива на пролактина.

За пациенти, **които след поне 2 години терапия са постигнали нормални нива на пролактин**, нямат визуализиращи се туморни остатъци и при които допаминовите агонисти са били намалени и впоследствие преустановени, проследяването включва:

1) измерване на серумни нива на пролактин на всеки 3 месеца за първата година и след това ежегодно;

2) МРТ, ако пролактинът се увеличи над нормалните нива. При жени с микропролактиноми, е възможно да се преустанови допаминергичната терапия след настъпване на менопауза. Проследяването относно увеличаване на размера на тумора на хипофизата трябва периодично да продължи.

5. Резистентен на лечение и злокачествен пролактином
За симптоматични пациенти, които не постигат нормални нива на пролактин или не показват значително намаление на размера на тумора при лечение със стандартни дози на допаминов агонист (резистентни пролактиноми), се препоръчва дозата да се увеличи, до максимално толерираните дози, преди пациентът да се насочи към операция (1| ⊕⊕⊕⊕).

Хирургичното лечение е средство на втори избор при пролактином, тъй като успеваемостта е подобна на тази при медикаментозната терапия, но усложненията са сигнификантно по-чести (риноликворея, инсипиден диабет, менингит, хипопитуитаризъм).

Индикациите за оперативно лечение са ограничени и включват: хипофизарна апоплексия (не всички случаи; по клинична преценка); неуспех от медикаментозното лечение при макропролактиноми и желание за бременност; резистентност на лечението с допаминови агонисти; непоносимост към допаминови агонисти; изрично желание на пациента за оперативно лечение.

Препоръчва се на пациенти, резистентни към бромокриптин да бъде включен каберголин (1| ⊕⊕⊕⊕).

Каберголин почти напълно измести Бромокриптин като средство на първи избор при лечение на пролактином, но все още има контингенти, при които приложението на Каберголин все още не е утвърдено в лекарствената характеристика (лица на възраст под 16 години, бременни жени). Около 25% от пациентите, лекувани с Бромокриптин проявяват резистентност. В тези случаи се препоръчва Бромокриптин да бъде заменен с Каберголин.

Предлага се клиницистите да насочат за трансфеноидална хирургична намеса пациенти с пролактиноми, които не понасят високи дози каберголин или които не отговарят на терапията с допаминов агонист. При пациенти, при които не е успешно хирургичното лечение или които са с агресивни или злокачествени пролактиноми, се предлага лъчетерапия (2| ⊕○○○).

Нова индикация за хирургично лечение е и изричното желание на пациента да се лекува оперативно. В тези случаи на пациента трябва да бъдат обяснени добре очакваните ползи и рискове, свързани с оперативната интервенция. Шансът за пълно излекуване след трансфеноидална хирургия е много по-висок при микропролактиномите (до 85-90%) в сравнение с макропролактиномите (40-50%).

Лъчетерапията е средство на избор при резистентни, агресивни и злокачествени пролактиноми. Нормопрولاктинемия след радиотерапия се постига при приблизително една трета от пациентите. Контролът върху туморния растеж настъпва бавно във времето и асоциираните рискове са по-високи в сравнение с консервативната и хирургичната терапия (хипопитуитаризъм, увреждане на черепно-мозъчни нерви, риск от мозъчно-съдова болест и вторични мозъчни тумори).

На пациенти със злокачествени пролактиноми се предлага терапия с темозоломид (2| ⊕○○○).

Малигнените пролактиноми са изключително редки. Прогнозата им е лоша и средната преживяемост е около една година. В допълнение на хирургичното лечение и лъчетерапията, в тези случаи се прилага и химиотерапия по различни протоколи, включващи прокарбазин, винкристин, цис-платина, етопозид, с незначителен ефект върху преживяемостта.

Темозоломид е алкилиращ агент с основна индикация за лечение на глиобластома мултиформе. Няколко студии с този цитостатик при пациенти със злокачествени и агресивни пролактиноми показват добър ефект по отношение на редуциране на туморния обем и пролактиновите нива, както и контрол на метастатичния процес при тумори, които не експресират метилгуанидин- ДНК-метилтрансфераза.

6. Лечение на пролактином по време на бременност

Препоръчва се жени с пролактиноми да бъдат инструктирани веднага щом открият, че са бременни да преустановят терапията с допаминов агонист (1| ⊕⊕○○).

При някои пациентки с макроаденоми, които забременяват на фона на допаминергична терапия и които не са имали предходна хирургична или лъчева терапия, е разумно да се продължи допаминергичната терапия по време на бременността, особено ако туморът е инвазивен или се допира до хиазма оптикум (1| ⊕○○○).

При бременни пациентки с пролактином не се препоръчва извършване на измервания на серумния пролактин по време на бременността (1| ⊕⊕⊕⊕).

Поради наслаждане на физиологичната хиперпролактинемия по време на бременност нивото на пролактина не е показателно.

Не се препоръчва извършване на рутинна МРТ на хипофизата през бременността при пациенти с микроаденоми или интраселарни макроаденоми, освен ако няма клинични доказателства за растеж на тумора, като нарушения на зрителните полета (1| ⊕⊕○○).

Препоръчва се жени с макропролактиноми, при които не се установява намаление на размерите на тумора на хипофизата, по време на терапията с допаминов агонист или които не понесат бромокриптин или каберголин да се информират относно потенциални ползи от хирургична резекция на тумора преди опит за бременност (1| ⊕⊕○○).

При бременни жени с пролактиноми, които имат тежки главоболия и/или промени в зрителните полета, се препоръчва да се направи оценка на зрителните полета и МРТ без гадолиний (1| ⊕⊕○○).

Необходимо е извършването на контролна компютърна периметрия на всеки триместър. Пациентките трябва да бъдат предупредени да следят и да съобщават за новопоявило се главоболие, неповлияващо се от аналгетици. В тези случаи, както и при данни за новопоявили се нарушения от компютърната периметрия се назначава МРТ на хипофиза без контраст.

Препоръчва се терапия с бромокриптин при пациентки, които имат симптоматичен растеж на пролактинома по време на бременност (1| ⊕⊕○○).

1. Препоръки за диагностика на хиперпролактинемията	Клас	Ниво
Поради високата чувствителност на съвременните тестове, за да се докаже хиперпролактинемия, е достатъчно еднократно измерване на серумния пролактин. За да се избегне лабораторна грешка, е необходимо кръвната проба да се вземе след 20 минути покой в легнало или седнало положение. Не се препоръчват динамични тестове за изследване на пролактиновата секреция (1 ⊕⊕⊕⊕).	I	A
При пациенти с асимптоматична хиперпролактинемия се предлага изследване за макропролактин (2 ⊕⊕○○).	II	C
Когато има несъответствие между размера на хипофизния тумор и степента на хиперпролактинемията (много голям тумор и леко повишено ниво на пролактина), се препоръчва серийно разреждане на серумните проби за елиминиране на артефакт, който може да възникне при някои имунорадиометрични анализи, водещи до фалшиво ниска стойност на пролактина („ефект на куката“) (1 ⊕⊕⊕⊕).	I	A
Препоръчва се при диагностициране на хиперпролактинемия да се извърши магнитно-резонансна томография (МРТ) на хипоталамо-хипофизарна област с контрастно усилване на образа.	I	A
2. Причини за хиперпролактинемия	Клас	Ниво
Препоръчва се да се изключат употреба на медикаменти, хипотиреоидизъм и параселарни тумори при пациенти със симптоматична нефизиологична хиперпролактинемия (1 ⊕⊕⊕⊕).	I	A
3. Медикаментозно-индуцирана хиперпролактинемия	Клас	Ниво
При симптоматичен пациент със съмнение за медикаментозно-индуцирана хиперпролактинемия, се предлага преустановяване на лечението за 3 дни или заместване с алтернативно лекарство, последвано от повторно измерване на серумния пролактин (2 ⊕⊕○○).	II	C
Ако лекарството не може да бъде преустановено и началото на хиперпролактинемията не съвпада	I	C

с иницирането на терапията с този медикамент, се препоръчва да се направи МРТ на хипофизата, за диференциране на медикаментозно индуцираната хиперпролактинемия от симптоматична хиперпролактинемия, дължаща се на хипофизна или хипоталамична маса (1 ⊕○○)	I	C
Предлага се пациентите с асимптоматична, медикаментозно индуцирана хиперпролактинемия да не се лекуват (2 ⊕⊕○○). Предлага се използването на естрогени или тестостерон при пациенти с траен хипогонадизъм (изявени симптоми на хипогонадизъм или ниска костна маса), свързани с медикаментозно-индуцирана хиперпролактинемия (2 ⊕○○○).	II	C
Първа стъпка в лечението на медикаментозно-индуцираната хиперпролактинемия е, при възможност, да се спре лекарството, което я е предизвикало. Ако това не е възможно, се препоръчва употребата на медикамент с подобно действие, който не причинява хиперпролактинемия. Ако лечението с медикамента, предизвикващ хиперпролактинемия, трябва да продължи, внимателно да се приложи допаминов агонист след консултация с наблюдаващия психиатър на пациента (2 ⊕○○○).	II	C
4. Препоръки за лечение на пролактиноми	Клас	Ниво
Препоръчва се терапия с допаминов агонист, с цел да се понижат нивата на пролактина, да се намали размера на тумора и да се възстанови гонадната функция при пациенти със симптоматични, пролактин-секретиращи микроаденоми или макроаденоми. Като средство на първи избор се препоръчва каберголин пред другите допаминови агонисти, тъй като има по-висока ефективност както за нормализиране нивата на пролактина, така и за намаляване на размера на тумора (1 ⊕⊕⊕⊕).	I	A
Предлага се да не се прилага лечение с допаминови агонисти на асимптоматични пациенти с микропролактиноми (2 ⊕○○○). При пациентки с микропролактином и аменорея се предлага лечение с допаминов агонист или орални контрацептиви (2 ⊕○○○).	II	C

Препоръчва се при пациенти, които са лекувани в продължение на поне две години с допаминови агонисти, с трайна нормопролактинемия и без видим резуален тумор на МРТ, терапевтичната доза да бъде намалена и да се обсъди евентуално прекратяване на лечението. Това трябва да стане с внимателно клинично и биохимично проследяване (2 ⊕○○○).	II	C
5. Лечение на резистентни и злокачествени пролактиноми		
За симптоматични пациенти, които не постигат нормални нива на пролактина или не показват значително намаление на размера на тумора при лечение със стандартни дози на допаминов агонист (резистентни пролактиноми), се препоръчва дозата да се увеличи до максимално толерираните дози, преди пациентът да се насочи към операция (1 ⊕⊕⊕⊕).	I	A
Препоръчва се на пациенти, резистентни към бромокриптин да бъде включен каберголин (1 ⊕⊕⊕⊕).	I	A
Предлага се клиницистите да насочат за трансфеноидална хирургия пациенти с пролактиноми, които не понасят високи дози каберголин или които не отговарят на терапията с допаминов агонист. При пациенти с агресивни или злокачествени пролактиноми се предлага лъчетерапия (2 ⊕○○○).	II	C
На пациенти със злокачествени пролактиноми се предлага терапия с темозоломид (2 ⊕○○○).	II	C
6. Препоръки за победение при бременност и пролактином/ хиперпролактинемия	Клас	Ниво
Препоръчва се жени с микропролактиноми да бъдат инструктирани веднага щом открият, че са бременни да преустановят терапията с допаминов агонист (1 ⊕⊕○○).	I	C
При някои пациентки с макроаденоми, които забременяват на фона на недостатъчно продължителна допаминергична терапия и които не са имали предходна хирургична или лъчева терапия, е разумно да се продължи лечението с допаминов агонист по време на бременността, особено ако туморът е инвазивен или се допират до хиазма оптикум (1 ⊕○○○).	I	C

При бременни пациентки с пролактином не се препоръчва измерване на серумния пролактин (1 ⊕⊕⊕⊕).	I	A
Не се препоръчва извършване на рутинна МРТ на хипофизата през бременността при пациенти с микроаденоми или интраселарни макроаденоми, освен ако няма клинични доказателства за растеж на тумора като нарушения на зрителните полета (1 ⊕⊕○○).	I	C
Препоръчва се жени с макропролактиноми, при които не се установява намаление на размерите на тумора на хипофизата, по време на терапията с допаминов агонист, или които не понасят бромокриптин или каберголин да се информират относно потенциални ползи от хирургична резекция на тумора преди преди да предприемат опит за бременност (1 ⊕⊕○○).	I	C
При бременни жени с пролактиноми, които имат тежко главоболие и/или промени в зрителните полета се препоръчва да се направи МРТ без контраст (1 ⊕ ⊕○○).	I	C
Препоръчва се лечение с Бромокриптин при бременни жени със симптоматично нарастване на пролактинома по време на бременността (1 ⊕⊕○○).	I	C

III. СИНДРОМ НА CUSHING -

виж Препоръки за диагностика и лечение на заболявания на надбъбречните жлези

IV. ХИПОФИЗНИ ИНЦИДЕНТАЛОМИ

Хипофизните инциденталомии представляват формации в областта на хипофизата, които се откриват при образни изследвания, несвързани със съмнение за хипофизно заболяване. По дефиниция показанията за образна диагностика не включват специфичните симптоми, които могат да се дължат на хипофизната формация като зрителни нарушения, клинични данни за хипопитуитаризъм или хормонлана свръхпродукция. Обикновено, хипофизните инциденталомии се откриват по повод главоболие, други неврологични симптоми в областта на

главата и шията или на централната нервна система, както и при травми на главата. Според размера на лезията хипофизните инциденталомы се разделят на микроинциденталомы с размер пог 1 см и макроинциденталомы с размер над 1 см.

Честотата на хипофизните инциденталомы е изчислена от данни, получени от аутопсионни проучвания и КТ и МРТ изследвания на глава. При аутопсионните проучвания честотата на хипофизните агеномы е около 10%. Те са равномерно разделени по пол и възрастови групи и почти всички са микроинциденталомы. При КТ изследвания по повод различни от хипофизно заболяване честотата на микроинциденталомите варира от 4 до 20%, а при МРТ – от 10 до 38%. Макроинциденталомы се откриват при 0,2% от пациентите, подложени на КТ изследване поради симптоми от страна на централната нервна система и при 0,16 % при МРТ.

Тъй като хипофизните инциденталомы се отстраняват оперативно само в редки случаи истинските патологични диагнози често са неизвестни. Около 90% от селарните формации, при което е проведено оперативно лечение, се оказват хипофизни агеномы, а останалите 10% имат извънхипофизен произход, най-често – краниофарингеомы и кисти на Ратке. Диференциалната диагноза на селарните лезии е изключително обширна и включва много други възможни диагнози (Таблица 3).

1.0 Първоначална оценка на пациент с хипофизен инциденталом

1.1 Препоръчва се на пациентите с хипофизен инциденталом да бъде снета подробна анамнеза и да бъде извършен обстоен физикален преглед, който да включва преценка за наличие на хипопитуитаризъм и/или симптоми на хормонална хиперсекреция. При пациентите с такива симптоми трябва да бъдат проведени съответните насочени биохимични изследвания.

1.1.1 Препоръчва се всички при пациенти с хипофизен инциденталом, включително и тези без симптоми, да бъдат проведени клинични и лабораторни изследвания за хормонална хиперсекреция (1 | ⊕○○○).

Таблица 3. Диференциална диагноза на хипофизните инциденталомы.

<ul style="list-style-type: none"> • Тумори на аденохипофизата Аденом на хипофизата Хиперплазия на хипофизата Карцином на хипофизата • Тумори на неврохипофизата Питуитоцитом Грануларноклетъчни тумори • Доброкачествени параселарни тумор Менингиом Краниофарингеом Неврином Липом • Злокачествени тумори Глиом Герминативноклетъчен тумор Първичен лимфом Хордом Хондросарком Хондром Епендимобластом 	<ul style="list-style-type: none"> Плазмоцитом Хипофизни метастази • Малформативни лезии Киста на Ратке Дермоидна киста Епидермоидна киста Арахноидна киста Хамартом • Възпалителни и грануломатозни лезии Лимфоцитарен хипофизит Грануломатозен хипофизит Хистиоцитоза Туберкулоза Саркоидоза Абсцес на хипофизата • Съдови лезии Аневризма Ангиоми на кавернозния синус Тромбоза на кавернозния синус
--	---

1.1.2 Препоръчва се при пациентите с хипофизен инциденталом със или без симптоми да бъдат проведени клинични и лабораторни изследвания за хипопитуитаризъм (1 | ⊕⊕⊕○).

1.1.3 Препоръчва се при всички пациенти с хипофизен инциденталом, достигащ или компресиращ оптичната хиазма, видимо от МРТ изследването, да се проведе изследване на зрителните полета (1 | ⊕⊕⊕⊕).

1.1.4 Препоръчва се при всички пациенти да се проведе МРТ изследване, ако първоначално хипофизният инциденталом е открит чрез КТ, за по-добра оценка на природата и характеристиките на лезията (1 | ⊕⊕⊕⊕).

Алгоритъм на поведение при пациент с хипофизен инциденталом е представен на фигура 3.

2. 0 Проследяване на хипофизните инциденталом

2.1 Пациентите с хипофизни инциденталом, които не отговарят на критериите за оперативно лечение на тумора, трябва да бъдат проследявани клинично и чрез следните тестове (2| ⊕⊕○○):

- МРТ на хипофизата 6 месеца след първоначалния при макроинциденталом и след 1 година при микроинциденталом (1| ⊕⊕○○). При пациенти, при които формацията не променя размерите си, се предлага последващ контролен МРТ след 1 година при макроинциденталом и след 1-2 години при микроинциденталом в следващите 3 години и постепенно увеличаване на интервала на проследяване след това (2| ⊕○○○).

- Изследване на зрителни полета при пациенти с хипофизен инциденталом, който увеличава размерите си и достига или компресира оптичната хиазма при контролното образно изследване (1| ⊕⊕⊕⊕). Не е необходимо изследване на зрителните полета при пациенти, при които формацията не е близо до оптичната хиазма, които нямат нови симптоми и провеждат стриктно проследяване с МРТ (2| ⊕○○○).

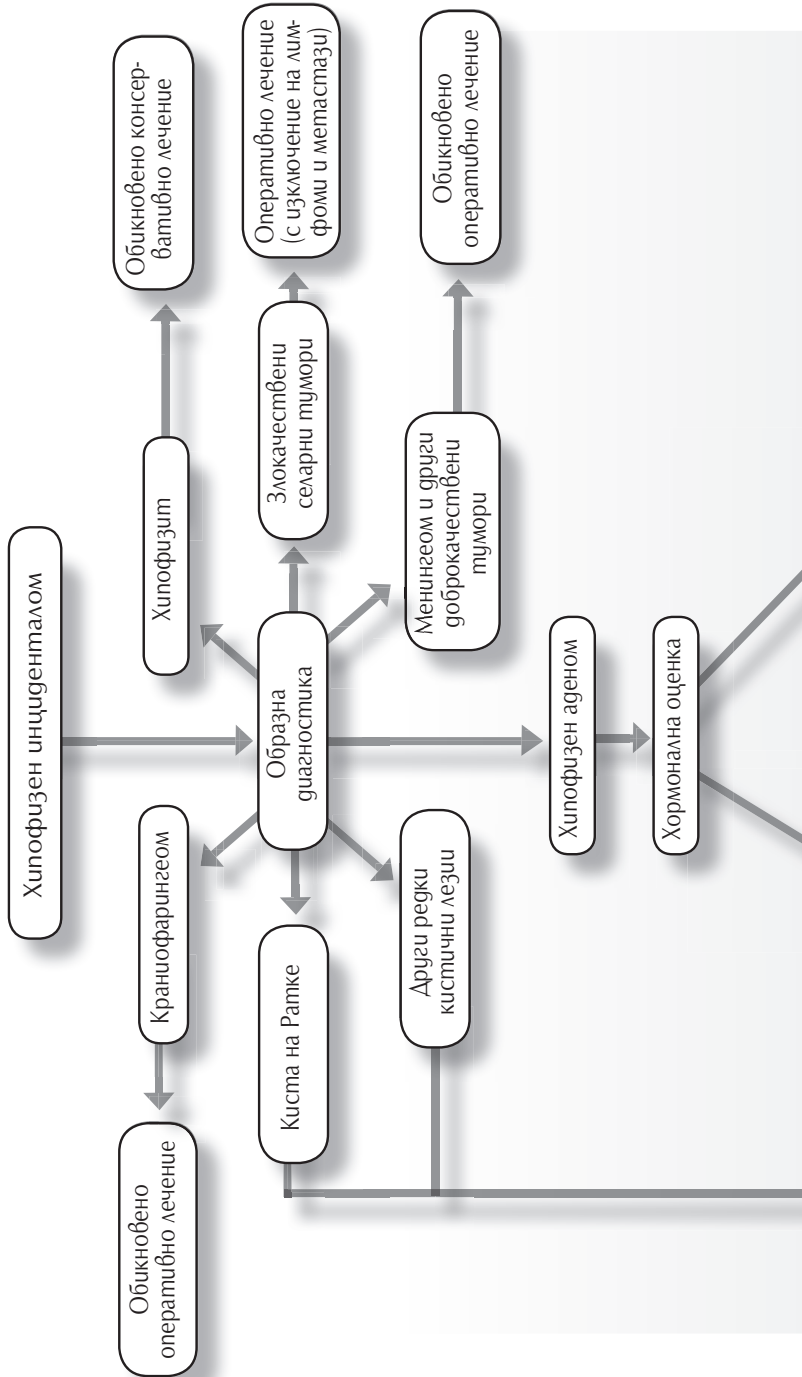
- Клинична и биохимична оценка за хипопитуитаризъм 6 месеца след първоначалното изследване и ежегодно след това при пациенти с макроинциденталом, въпреки че по правило хипопитуитаризъм се развива в съчетание с нарастване на размера на формацията (1| ⊕⊕○○). Не се налага изследване за хипопитуитаризъм при пациенти с микроинциденталом, при които клиничната картина, анамнеза и МРТ данни не се променят с времето (2| ⊕⊕○○).

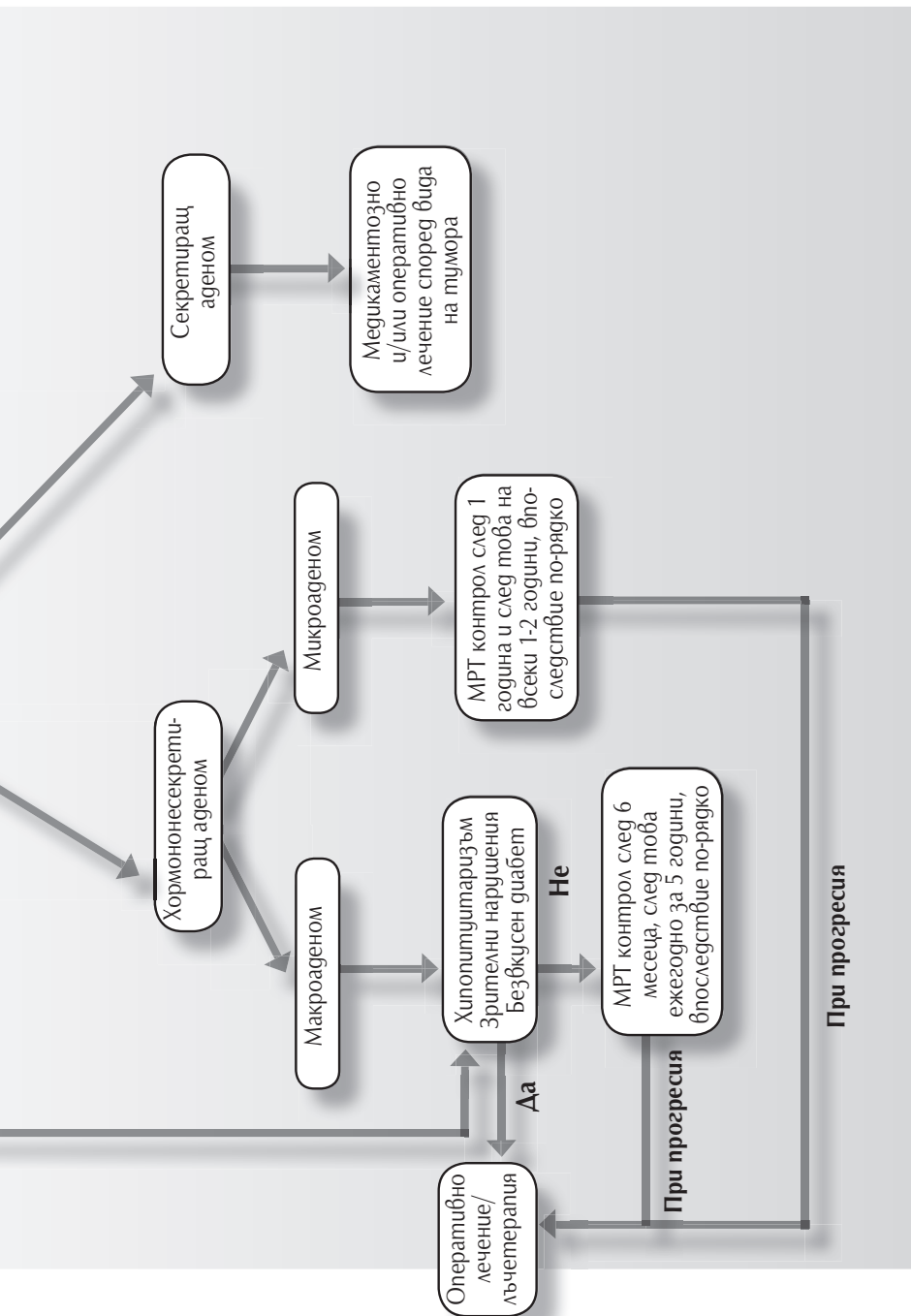
2.2 Пациенти, които развиват признаци и симптоми, потенциално свързани с хипофизния инциденталом, или при които се установява нарастване на размера на формацията при МРТ проследяването, трябва да бъдат подложени на по-чести и подробни изследвания по клинична преценка (1| ⊕⊕○○).

3.0 Показания за оперативно лечение при хипофизни инциденталом

3.1 Препоръчва се оперативно лечение при пациентите с хипофизен инциденталом в следните ситуации (1| ⊕⊕⊕⊕):

Фигура 3. Алгоритъм на поведение при пациент с хипофизен инциденталом.





- Нарушения на зрителните полета, предизвикано от хипофизната лезия
- Други зрителни нарушения като офталмоплегия или неврологични нарушения поради компресия от страна на лезията
- Докосване или притискане на зрителните нерви или оптичната хиазма при МРТ образа
- Хипофизна апоплексия със зрителни нарушения
- Хормонално активни тумори с изключение на пролактиномите

3.2 Хирургично лечение може да се обсъди при пациенти с хипофизни инциденталомии в следните случаи (2| ⊕⊕○○):

- Клинично значимо нарастване на хипофизната лезия
- Развитие на хормонален дефицит
- Близост на лезията до оптичната хиазма и планиране на бременност
- Постоянно главоболие.

Пояснения

Хормоналната оценка трябва да включва изследване за хиперпролактинемия, хиперсекреция на растежен хормон и хиперкортизолизъм. Серумните нива на пролактин трябва да бъдат изследвани при всички пациенти с хипофизен инциденталом дори и при липса на клинична симптоматика, поради възможността за успешно лечение с допаминови агонисти. При пациенти с макроинциденталомии е уместно и изследване на пролактин с разреждане поради възможността за фалшиво ниски резултати в следствие на т.н. „ефект на куката“. Трябва да се има предвид, че леката до умерена хиперпролактинемия при пациенти с макроинциденталом може да се гължи на притискане на хипофизната гръжка. В такива случаи лечението с допаминови агонисти е малко вероятно да доведе до намаляване на размера на тумора, поради което трябва да се обсъдят други терапевтични възможности (хирургично лечение или проследяване на по-кратки интервали). Независимо че безсимптомните соматотропни аденомии са редки се препоръчва скринингово изследване за хиперсекреция на растежен

хормон чрез определяне на серумните нива на IGF-1, тъй като ранната диагноза на акромегалията може да намали усложненията и да повиши успеваемостта на хирургичното лечение. При клинично съмнение за хиперкортизолизъм е уместно изследване за болест на Кушинг чрез скрининговите тестове, които са разгледани в „Препоръките за диагноза и лечение на синдром на Кушинг“. Не се препоръчва рутинното изследване на плазмените нива на АКТХ при пациенти с хипофизни инциденталом.

Оценката за хипопитуитаризъм включва минимум изследване на FT_4 , супрешен кортизол и тестостерон при мъжете. Ниските нива на гонадотропните хормони при постменопаузални жени потвърждават наличието на вторичен хипогонадизъм, а при мъжете могат да изключат първичен хипогонадизъм при едновременно установяване на ниски стойности на тестостерон. Ниските или нормални нива на ТСХ при ниски стойности на FT_4 потвърждават наличието на вторичен хипотиреоидизъм. Изследването на IGF-1 не може категорично да потвърди или отхвърли наличието на дефицит на растежен хормон, но провеждането на допълнителни тестове е уместно само при клинична необходимост и възможност за включване на лечение с растежен хормон при конкретния пациент.

1.0 Първоначална оценка на пациент с хипофизен инциденталом	Клас	Ниво
1.1.1 Препоръчва се при всички пациенти с хипофизен инциденталом, включително и тези без симптоми, да бъдат проведени клинични и лабораторни изследвания за хормонална хиперсекреция (1 ⊕⊕⊕○).	I	B
1.1.2 Препоръчва се при пациентите с хипофизен инциденталом с или без симптоми да бъдат проведени клинични и лабораторни изследвания за хипопитуитаризъм (1 ⊕⊕⊕○).	I	B
1.1.3 Препоръчва се при всички пациенти с хипофизен инциденталом, достигащ или компресиращ оптичната хиазма, видимо от МРТ изследването, да се проведе изследване на зрителните полета (1 ⊕⊕⊕⊕).	I	A

1.1.4 Препоръчва се при всички пациенти да се проведе МРТ изследване, ако първоначално хипофизният инциденталом е открит чрез КТ, за по-добра оценка на природата и характеристиките на лезията (1 ⊕⊕⊕⊕).	I	A
2.0 Проследяване на хипофизните инциденталом		
2.1 Препоръчва се извършване на МРТ на хипофизата 6 месеца след първоначалния при макроинциденталом и след 1 година при микроинциденталом (1 ⊕⊕○○).	I	C
2.1 При пациенти, при които формацията не променя размерите си, се предлага последващ контролен МРТ след 1 година при макроинциденталом и след 1-2 години при микроинциденталом в следващите 3 години и постепенно увеличаване на интервала на проследяване след това (2 ⊕○○○).	II	C
2.1 Препоръчва се изследване на зрителни полета при пациенти с хипофизен инциденталом, който увеличава размерите си и достига или компресира оптичната хиазма при контролното образно изследване (1 ⊕⊕⊕⊕).	I	A
2.1 Не е необходимо изследване на зрителните полета при пациенти, при които формацията не е близо до оптичната хиазма и които нямат нови симптоми и провеждат стриктно проследяване с МРТ (2 ⊕○○○).	II	C
2.1 Препоръчва се провеждането на клинична и биохимична оценка за хипопитуитаризъм 6 месеца след първоначалното изследване и ежегодно след това при пациенти с макроинциденталом, въпреки че по правило хипопитуитаризъм се развива в съчетание с нарастване на размера на формацията (1 ⊕⊕○○).	I	C
2.1 Не се налага изследване за хипопитуитаризъм при пациенти с микроинциденталом, при които клиничната картина, анамнеза и МРТ данни не се променят с времето (2 ⊕⊕○○).	II	C
2.2 Пациенти, които развиват признаци и симптоми, потенциално свързани с хипофизния инциденталом, или при които се установява нарастване на размера на формацията при МРТ проследяването, трябва да бъдат подложени на по-чести и подробни изследвания по клинична преценка (1 ⊕⊕○○).	I	C

3.0 Показания за оперативно лечение при хипофизни инциденталомии	Клас	Ниво
<p>3.1 Препоръчва се оперативно лечение при пациентите с хипофизен инциденталом в следните ситуации (1 ⊕⊕⊕⊕):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нарушения на зрителните полета, предизвикано от хипофизната лезия • Други зрителни нарушения като офталмоплегия или неврологични нарушения поради компресия от страна на лезията • Докосване или притискане на зрителните нерви или оптичната хиזама при МРТ образа • Хипофизна апоплексия със зрителни нарушения • Хормонално активни тумори с изключение на пролактиномите 	I	A
<p>3.2. Хирургично лечение може да се обсъди при пациенти с хипофизни инциденталомии в следните случаи (2 ⊕⊕○○):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клинично значимо нарастване на хипофизната лезия • Развитие на хормонален дефицит • Близост на лезията до оптичната хиизама и планиране на бременност • Постоянно главоболие. 	II	C

V. ХИПОПИТУИТАРИЗЪМ

Хипопитуитаризмът е резултат от пълен или частичен дефицит на хипофизни хормони и включва хипокортицизъм (надбъбречна недостатъчност), хипотиреоидизъм, хипогонадизъм, дефицит на растежен хормон (ДРХ) и инсипиден диабет. Възниква вследствие на заболявания, които засягат секреторната функция на хипофизата или хипоталамичната секреция на освобождаващи (рилизинг) хормони.

Заболеваемостта се оценява приблизително на 45 случая на 100 000 (като действителната вероятно е по-висока), а болестността – на 4 случая на 100 000 за 1 година.

Най-честите етиологични фактори за възникването на хипопитуитаризъм при възрастните са:

- **Неоплазии:** хипофизни аденоми; краниофарингеом; менингиом; гермином; глиом; астроцитом; паразанглиом; тератом; хордом; питуицитом; епендимом; хипофизен карцином; метастази

- **Лечение на селарни, параселарни или хипоталамични заболявания:** хирургично лечение; лъчелечение

- **Инфилтративни и възпалителни заболявания:** аутоимунни (лимфоцитарен хипофизит); хемохроматоза; хистиоцитоза; грануломатозни заболявания

- **Инфекции:** бактериални; гъбични; паразитози; туберкулоза; сифилис

- **Съдови:** апоплексия на хипофизен тумор; синдром на Sheehan; интраселарна аневризма на каротидна артерия; субарахноидален кръвоизлив

- **Травми на главата**

- **Лекарства:** опиати; глюкокортикоиди; соматостатинови аналози

- **Empty sella**

- **Идиопатичен**

Клинична картина

Клиничната изява на хипопитуитаризма зависи от **фактори** като:

- бързината, с която етиологичният фактор засяга клетките на аденохипофизата: някои състояния, напр. питуитарната апоплексия, се развиват бързо, засягат внезапно секрецията на АКТХ и водят до остра изява на симптоми на кортизол дефицит; други, като лъчетерапията в областта на хипоталамуса и хипофизата, обикновено изявяват ефекта си бавно и симптоми се появяват месеци, често дори и години по-късно.

- тежестта на хормоналния дефицит: пълният дефицит на АКТХ и кортизол води до симптоматика при базални условия, докато парциалният АКТХ-дефицит може да предизвика симптоми само при състояния на стрес

- броят на засегнатите хипофизни оси: в зависимост от това се наблюдават нарушения в секрецията на един, няколко или на всички хипофизни хормони (панхипопитуитаризъм) Обикновено дефицитите на хипофизните хормони възникват поетапно в следния ред: хипосоматотропизъм, хипогонадизъм, хипотиреоидизъм и хипокортицизъм. Поради това често е трудно клиничните прояви да бъдат отнесени към дефицит на един единствен хормон. В някои редки случаи, например при хипофизит, се наблюдават и изключения, като преимуществено засягане на кортикотропната ос. Когато причината за хипопитуитаризма е пространство-заемащ процес в села турцика, възникват и симптоми, свързани с туморната маса, като главоболие, зрителни нарушения и пр.

Дефицит на АКТХ (вторична надбъбречна недостатъчност)

В най-тежките си форми кортизоловият дефицит може да доведе дори до смърт поради съдов колапс предвид ключовата роля на кортизола за поддържане тонуса на периферните съдове. По-леките форми се извяват с постурална хипотония и тахикардия. Хроничният дефицит води до умора, изтощение, анорексия, загуба на тегло, намалено либидо, хипогликемия. Вторичната надбъбречна недостатъчност се отличава в клиничното си протичане от първичната по липсата на:

- загуба на соли и на хиперкалиемия (поради отсъствието на клинично значим алдостеронов дефицит)
- хиперпигментации (поради отсъствие на вторично повишаване секрецията на АКТХ, каквото е типично за първичната надбъбречна недостатъчност).

И при двете форми на надбъбречна недостатъчност може да се наблюдава хипонатриемия. Тя е резултат от неадекватна секреция на АДХ, която от своя страна е причинена от дефицита на кортизол.

Тъй като умерено тежките форми на АКТХ- и кортизолов дефицит могат да имат бедна клинична изява, лабораторна оценка на функционалното състояние на кортикотропната ос следва да бъде извършвана при всички пациенти със заболявания на хипофизата и/или хипоталамуса.

Дефицит на ТСХ

Симптомите и признаците на дефицита на ТСХ включват умора, непоносимост към студ, намален апетит, констипация, оточност на лицето, суха кожа, брадикардия, отслабване на дълбоките сухожилни рефлексии, анемия. Тежестта на симптомите и клиничната находка обикновено кореспондират със степента на дефицит на тироксин, но както и при дефицита на АКТХ, някои пациенти могат да имат дискретна симптоматика въпреки наличието на изразен ТСХ-дефицит.

Дефицит на гонадотропини (вторичен / хипогонадотропен хипогонадизъм)

- При жени е причина за овариална хипофункция, която води до намалена секреция на естрадиол. Клиничната изява на дефицита на естрадиол е сходна с тази при първичния хипогонадизъм (първичната яйчникова недостатъчност). При пременопаузални жени тя включва нередовен менструален цикъл или аменорея, ановулация, инфертилитет, топли вълни, атрофия на влагалището. Първоначално липсва типична находка, но с годините, ако не се започне естрогенова терапия, настъпва атрофия на млечните жлези и намаляване на костната минерална плътност. Серумната концентрация на андрогени при жените с хипопитуитаризъм (особено при наличие едновременно на хипогонадизъм и хипокортицизъм) е по-ниска от тази при здрави жени и има данни за корелацията ѝ с костната минерална плътност. Клиничното значение на тези данни предстои да бъде уточнено.

- При мъже се изразява в тестикларна хипофункция, която води до инфертилитет и намалена секреция на тестостерон. Последната от своя страна е причина за намален физически капацитет, намалено либидо, горещи вълни. След няколко години се проявява и спад в мускулната маса (вероятно и сила). Тестостероновият дефицит е свързан и с намаляване на костната минерална плътност.

Дефицит на РХ

Клиничната изява на дефицита на РХ при възрастните включва промени в телесния състав (повишена мастна тъкан

с редуцирана немастна маса), намалена костна минерална плътност, нарушено качество на живот и повишена смъртност. Възрастните с дефицит на РХ също са склонни към развитие на дислипидемия, имат повишени маркери за възпаление и ендотелна дисфункция.

Дефицит на пролактин

Единствената клинична изява е невъзможността за лактация след раждане. Изолиран дефицит на пролактин се среща рядко; повечето пациенти с придобит дефицит на пролактин имат недостатъчност и на други аденохипофизни хормони. Изключително разнообразната клинична изява на хипопитуитаризма е обобщена в следната таблица:

Симптоми / белези	Дефицит на хормон
Общи	
Умора	АКТХ, ТСХ, ЛХ/ФСХ, РХ
Нагдаване на телло	ТСХ
Загуба на телло	АКТХ
Намален физически капацитет	АКТХ, ТСХ, ЛХ/ФСХ, РХ
Депресия	ТСХ, РХ, ЛХ/ФСХ
Когнитивни нарушения	АКТХ, ТСХ, РХ?
Непоносимост към ниски температури	ТСХ
Кожни	
Бледа кожа	АКТХ, ЛХ/ФСХ
Суха кожа	АКТХ, ТСХ
Разреждане на окосмяването	АКТХ, ТСХ, ЛХ/ФСХ
Сърдечносъдови / метаболитни	
Хипертония	ТСХ, РХ
Хипотония (особено ортостатична)	АКТХ
Брадикардия	ТСХ

Симптоми / белези	Дефицит на хормон
Повишена мастна маса	РХ
Дислипидемия	ТСХ, РХ
Инсулинова резистентност, нарушен глюкозен толеранс	ТСХ, РХ
Хипогликемия	АКТХ
Нарушена сърдечна функция	АКТХ, ТСХ, РХ
Ранна атеросклероза	ТСХ, РХ
Белогробни	
Задух, диспнея при усилие	АКТХ, ТСХ
Гастроинтестинални	
Анорексия	АКТХ
Гадене / повръщане	АКТХ
Диария / кашави изпражнения	АКТХ
Констипация	ТСХ
Скелетно-мускулни	
Мускулна слабост	АКТХ, ТСХ, ЛХ/ФСХ, РХ
Остеопороза, фрактури	АКТХ, ТСХ, ЛХ/ФСХ, РХ
Бъбречни	
Повишена жажда	АДХ
Полиурия, никтурия	АДХ
Репродуктивни	
Олиго- / аменорея	АКТХ, ТСХ, ЛХ/ФСХ
Еректилна дисфункция	ЛХ/ФСХ
Намалено либидо	ЛХ/ФСХ
Топли вълни	ЛХ/ФСХ
Безплодие	ЛХ/ФСХ
Сухота на влагалището	ЛХ/ФСХ

Диагноза на хипопитуитаризма

Индикации за изследване в насока на хипопитуитаризъм

- лезия, за която е известно, че би могла да предизвика хипопитуитаризъм, дори при липса на типична симптоматика
- наличие на симптоми, характерни за хипопитуитаризъм

Централен хипокортицизъм

- Предлага се изследване на нивата на серумния кортизол сутрин между 8:00 и 9:00 часа като тест на първи избор за оценка на базалната секреция на АКТХ. (2 | ⊕○○○)

- Предлага се нива на сутрешен кортизол <3 mcg/dl (83 pmol/l) да се приемат като показателни за наличие на хипокортицизъм, докато нива на сутрешен кортизол >15mcg/dl (414 pmol/l) с голяма вероятност изключват хипокортицизъм.

(2 | ⊕○○○)

- В случаите на понижен сутрешен кортизол, липсата на повишена стойност на АКТХ се приема за неадекватно ниска и насочва към диагнозата вторичен хипокортицизъм. Повишена стойност на АКТХ при наличие на нисък сутрешен кортизол е показателна за първична надбъбречна недостатъчност.

- Предлага се осъществяването на стимулационен тест с кортикотропин, когато стойностите на сутрешния кортизол са между 3 и 15 mcg/dl (83-414 pmol/l). Тестът се извършва посредством мускулно или венозно приложение на 250 mcg синтетичен АКТХ 1-24. Максимални стойности на кортизола < 18,1 mcg/dl (500 pmol/l) на 30-тата и 60-тата минута са показателни за хипокортицизъм (2 | ⊕⊕○○). Следва да се има предвид, че при парциален АКТХ-дефицит може да се получи фалшиво нормален резултат. С цел намаляване на фалшиво отрицателните резултати някои автори предлагат приложение на пониска доза синтетичен АКТХ (1 mcg), но немало проучвания показват, че този вариант на стимулационния тест има сходни недостатъци със стандартния.

- Предлага се функционалното изследване да се извърши най-малко 18-24 часа след приема на последната доза Хидрокортизон или по-късно за синтетичните глюкокортикоиди. (2 | ⊕⊕○○)

- Не се препоръчва използването на произволно измерено ниво на серумен кортизол. (1 | ⊕⊕○○)

- Други тестове, използвани за доказване на вторичен хипокортицизъм, са тези с метирапон и инсулинова хипогликемия. Сред причините да не се препоръчват като първо средство на избор за поставяне на диагнозата са сериозните нежелани реакции при провеждането им, наличието на противопоказания (особено при инсулиновата хипогликемия), необходимостта от стриктно лекарско наблюдение в хода на тестовете, също продължителността на теста и достъпността му (що се отнася до теста с метирапон).

Централен хипотиреоидизъм

- Препоръчва се измерване на серумните свободен тироксин (sT_4) и ТСХ. Нива на sT_4 под референтната граница в комбинация с нисък, нормален или леко повишен ТСХ при наличие на хипофизно заболяване обикновено потвърждават наличието на централен хипотиреоидизъм. (1 | ⊕⊕⊕⊕)

- Някои пациенти с хипофизно заболяване и ниско-нормални нива на sT_4 също могат да имат лек централен хипотиреоидизъм. Предлага се при тях също да се започне лечение с левотироксин ($L-T_4$) при наличие на съответни симптоми или да се проследяват нивата на sT_4 във времето и лечение да се започне, ако те спаднат с 20% или повече (2 | ⊕○○○)

- Не се предлага извършването на функционални тестове за оценка на секрецията на ТСХ (2 | ⊕⊕⊕○)

- Измерването на серумните концентрации на ТСХ не бива да се използва за поставяне на диагнозата, тъй като те обикновено са нормални, а понякога могат да бъдат и ниски или дори леко повишени и следователно изследването им е ниско информативно.

Дефицит на растежен хормон (РХ)

- Препоръчва се при пациенти със съмнение за дефицит на РХ (ДРХ) да се осъществи стимулационен тест. Еднократните измервания на РХ не са показателни. (1 | ⊕⊕⊕○)

- В съображение влизат тестовете с инсулинова хипогликемия и рилизинг хормон на РХ в комбинация с аргинин, като мощни стимулатори на секрецията на РХ

– Препоръчва се праговите стойности, които се използват за оценка на пика в секрецията на РХ, да бъдат съобразени с индекса на телесна маса (ИТМ) на пациента, тъй като вероятността за фалшиво положителен резултат нараства при затлъстяване. (1 | ⊕⊕○○)

– Не се предлага осъществяване на функционални тестове за доказването на ДРХ при пациенти с наличие на дефицит на други 3 хипофизни хормона (2 | ⊕⊕⊕○). Вероятността за наличие на дефицит на РХ се увеличава с нарастване броя на другите аденохипофизни дефицити и достига до 95% при наличие едновременно на хипогонадизъм, хипотиреоидизъм и хипокортицизъм.

Централен хипогонадизъм

– При мъже

○ Препоръчва се измерване на серумния тестостерон, ФСХ и ЛХ. (1 | ⊕⊕○○)

○ Препоръчва се измерването да се извършва в отсъствие на остро/подостро заболяване и преди 10:00 часа (на гладно), заедно с изследване на серумен пролактин. (1 | ⊕⊕○○)

○ При затлъстяване е уместно изследване и на свободен тестостерон в серума

○ Диагнозата се поставя на базата на повтарящи се ниски нива на серумния тестостерон в комбинация с неповишени концентрации на ЛХ. В случаите на нисък серумен тестостерон нивото на ЛХ рядко е нормално, но несъответно ниско в сравнение с повишените стойности при първичен хипогонадизъм.

○ За оценка на фертилитета следва да се предвиди и изследване на спермограма.

– При жени

○ Препоръчва се при наличие на олиго- или аменорея да се измерят серумните естрадиол (Е2), ФСХ и ЛХ. Трябва да се изключат други причини за менструални нарушения (хиперпролактинемия, хиперандрогенизъм, тиреоидни заболявания), както и бременност. (1 | ⊕⊕○○)

○ Препоръчва се при постменопаузални жени, които не при-

емат хормонозаместващата терапия, отсъствието на повишени серумни ФСХ и ЛХ да се счита за достатъчно за поставяне на диагнозата. (1 | ⊕⊕⊕○)

○ Не се предлага извършването на тест с гонадотропин освобождаващ хормон, тъй като не предоставя допълнителна полезна информация (2 | ⊕⊕○○).

○ При пременопаузални жени с известно заболяване на хипоталамуса и/или хипофизата, но с нормален менструален цикъл, изследване на гонадотропни хормони не се налага, тъй като нормалният менструален цикъл е по-чувствителен показател за интактност на хипофизно-гонадна ос, отколкото лабораторните изследвания.

Изследване на пролактин

Понастоящем не се провеждат рутинни изследвания в насока на пролактинов дефицит, тъй като е трудно да бъдат разграничени ниските от нормалните концентрации. Липсват и стандартизирани тестове за оценка на пролактиновите резерви.

Централен инсипиден диабет

- Препоръчва се едновременно измерване на серумен и уринен осмоларитет при пациенти с полиурия (>50 ml/kg/24h). (1 | ⊕⊕⊕○)

- При наличие на висок серумен осмоларитет (>295 mosm/l), уринният осмоларитет следва да достигне около 600 mosm/l (съотношението уринен/плазмен осмоларитет следва да бъде ≥2); в същото време уринният анализ с тест-лента следва да бъде негативен за наличие на глюкоза. (1 | ⊕⊕⊕○)

Хормонален анализ

- Ключова роля на точността и надеждността на използваните методи при поставяне на диагнозата и проследяване на лечението

- Технически съображения:

○ Чувствителност и надеждност на методите при ниски стойности

○ Стабилност на пробите

○ Интерференция с хормонозаместващото лечение (напр. преднизолон, преднизон и хидрокортизон при изследване на кортизол)

Заместващо лечение

Лечението на хипопитуитаризма включва комплексното лечение на всички налични отделни хипофизни дефицити. Лечението на дефицитите на АКТХ, ТСХ, ЛХ и ФСХ донякъде се припокрива с това на първичната недостатъчност на съответните таргетни жлези, но са налице и някои съществени разлики.

- Субституция с глюкокортикоиди

○ Препоръчва се използването на Хидрокортизон, обикновено в обща дневна доза от 15-20 mg еднократно или разделена на няколко приема. Пациентите, приемащи дозата разделно, следва да взимат най-високата доза сутрин при събуждане, а втората доза след обяд (при двукратен прием) или втората и третата доза съответно на обяд и късно след обяд (при трикратен прием). (1 | ⊕⊕⊕○)

○ Предлага се използването на по-дългодействащи глюкокортикоиди в отделни случаи (при лош комплайънс, за по-голямо удобство), когато са налични. (2 | ⊕○○○)

○ Не се препоръчва използването на флуоидокортизон при пациенти с вторичен хипокортицизъм. (1 | ⊕⊕⊕○). Ангиотензин II и серумният калий, а не АКТХ, са основните регулатори на алдостероновата секреция.

○ Препоръчва се всички пациенти с надбъбречна недостатъчност да бъдат обучени относно дозите и начина на приложение на глюкокортикоидите в условия на стрес и при спешни състояния, както и да бъдат инструктирани да носят в себе си карта за спешни случаи (гривна) гердан, предупреждаващи за възможността за надбъбречна недостатъчност, и комплект за спешни случаи, съдържащ висока доза инжекционен глюкокортикоид. (1 | ⊕⊕⊕○)

○ Пациентите, при които е налице съмнение за адrenalна криза вследствие на вторичен хипокортицизъм, следва да по-

лучат незабавно парентерално 50-100 mg Хидрокортизон или негов еквивалент. (1 | ⊕⊕⊕○)

○ Липсва достатъчно надежден лабораторен тест за оценка адекватността на заместващото лечение. Разчита се на стриктното клинично наблюдение за прояви на надбъбречна недостатъчност или за развитие на кушингоидни белези.

○ Приложението на дехидроепиандростерон при жени с вторичен хипокортицизъм би могло да има благоприятен ефект, но данните към момента са оскъдни и са само от проучвания при жени с панхипопитуитаризъм, които имат комбиниран дефицит на АКТХ и гонадотропини. Понастоящем липсват данни за приложението му при жени с изолиран АКТХ-дефицит.

– Субституция с тиреоидни хормони

○ Препоръчва се прием на $L-T_4$ в дози, достатъчни за подгържане на нивата на cT_4 около средата на нормата или в горната половина на референтния интервал. Заместващата доза варира средно около 1,6 мкг/кг/24ч, като се титрира според клиничното състояние, възрастта на пациента и нивата на cT_4 . (1 | ⊕⊕⊕○)

○ Не се предлага лечение с левотрийодтиронин ($L-T_3$), тиреоидни екстракти или други препарати, съдържащи тиреоидни хормони. (2 | ⊕⊕○○)

○ Не се препоръчва проследяването на нивата на ТСХ за титриране на заместващото лечение при пациенти с вторичен хипотиреоидизъм. (1 | ⊕⊕⊕○)

– Субституция с тестостерон

○ Предлага се при мъже, при които липсват противоположания, с цел превенция на свързаната с хипогонадизма анемия, намаляване на мастната маса, подобряване на костната минерална плътност, мускулната маса и сила, либидото, сексуалната функция, физическия капацитет и качеството на живот. (2 | ⊕⊕○○)

○ Прилага се при мъже, които не желаят фертилитет

○ Лечението се мониторира чрез проследяване нивата на серумния тестостерон, а не на ЛХ

○ При желание за фертилитет се започва лечение с гонадотропини

– Субституция с естрогени при менопаузални жени

○ Препоръчва се при липса на противопоказания. (1 | ⊕⊕⊕○)

○ При жени с интактна матка, които не желаят фертилитет, се провежда естроген-прогестероново заместващо лечение с цел превенция на риска от хиперплазия на ендометриума.

○ При жени, желаещи бременност, се провежда индукция на овулацията с гонадотропини.

○ Не се препоръчва екзогенна терапия с тестостерон

– Субституция с РХ

○ Препоръчва се на пациентите с доказан ДРХ, които нямат противопоказания, да им бъде предложена субституция с РХ. Препоръчва се началната доза да бъде 0,2-0,4 mg/ден за пациентите <60 години и 0,1-0,2 mg/ден за тези >60 години.

(1 | ⊕⊕⊕○)

○ Препоръчва се постепенно титриране на дозата и подгържане на нивата на IGF-1 под горната граница на нормата, както и намаляване на дозата при изява на странични ефекти.

(1 | ⊕○○○)

○ Не се предлага прилагане на РХ при възрастни с ниски за възрастта нива на IGF-1, които нямат анамнеза за хипоталамично или хипофизно заболяване. (2 | ⊕○○○)

○ Не се препоръчва РХ да се използва с цел подобряване на спортни постижения, тъй като липсва научна обосновка за подобна практика, както и доказателства за нейната ефективност.

– Инсипиден диабет

○ Предлага се индивидуализиран терапевтичен режим при лечението с десмопресин. Препоръчва се пациентите, приемащи десмопресин, да бъдат инструктирани за риска от предозирване с цел превенция на евентуална хипонатриемия.

○ Предлага се при инсипиден диабет, изявил се след операция на хипофизата, да бъде направен опит за преустановяване на лечението в седмиците/месеците след хирургичната интервенция поради възможността за възстановяване на функцията на неврохипофизата.

○ Предлага се, в случаите на адипсия, дозирането на дес-мопресин и приемът на течности да бъдат стриктно мониторираны чрез редовно проследяване на телесното тегло и нивата на серумния натрий.

Взаимодействия при хормонозаместващото лечение

– Глюкокортикоиди и тиреоидни хормони

○ Предлага се пациентите с централен хипотиреоидизъм да бъдат изследвани в насока на хипокортицизъм преди започване на лечение с $L-T_4$. Ако това не може да се осъществи, глюкокортикоиди следва да бъдат предписани емпирично при пациентите, започващи лечение с $L-T_4$, докато се направи оценка за наличие на хипокортицизъм. (2 | ⊕⊕○○)

○ $L-T_4$ не трябва да се прилага преди да е започнато лечението на хипокортицизма, тъй като самостоятелният прием на $L-T_4$ може да повиши клирънса на недостатъчното количество синтезиран кортизол и да утежни кортизоловия дефицит.

– Глюкокортикоиди и естрогени

○ Предлага се, при оценяване на резервите на кортикотропната ос или на адекватността на заместващото лечение, да се взема под внимание, че серумното ниво на общия кортизол може да се повиши поради ефектите на естрогените върху кортикостероид-свързващия глобулин. (2 | ⊕⊕⊕○)

– Глюкокортикоиди и РХ

○ Предлага се при пациенти, които не получават заместване с глюкокортикоиди, функционална оценка на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос да се извърши преди и след започване на лечение с РХ. (2 | ⊕○○○)

– Глюкокортикоиди и инсулиден диабет

○ Предлага се проследяване за развитие на инсулиден диабет след започване на заместване с глюкокортикоиди, тъй като хипокортицизмът би могъл да маскира наличието на парциален инсулиден диабет. Обратно, пациентите без диагностициран хипокортицизъм, при които настъпва подобрение на инсулиден диабет, следва да бъдат изследвани в насока на адrenalна недостатъчност (2 | ⊕○○○). Причината е, че корекцията на кортизоловия дефицит може да повиши артериалното наля-

гане и реналния кръвоток, което при пациенти с парциален инсулинозависим диабет би могло да доведе до намалена секреция на вазопресин. Всички тези ефекти имат за резултат повишаване на диурезата.

– Тиреоидни хормони и естрогени

○ Препоръчва се при пациенти с централен хипотиреоидизъм, които имат нужда от промяна в естрогеновата терапия, нивото на sT_4 да се проследи и дозата на $L-T_4$ да се коригира, така че нивото на sT_4 да се поддържа в таргетните стойности. (1 | ⊕⊕⊕○)

– Тиреоидни хормони и РХ

○ Препоръчва се проследяване на еутиреоидните пациенти с ДРХ, които започват субституция с РХ, поради възможността за развитие на централен хипотиреоидизъм и в случай че нивата на sT_4 спаднат под долната граница на нормата, да се започне терапия с $L-T_4$. Пациентите с хипотиреоидизъм и ДРХ, които вече приемат $L-T_4$, могат да се нуждаят от по-високи дози $L-T_4$ след започване на лечението с РХ, за да се поддържат нивата на sT_4 в границите на нормата. (1 | ⊕⊕○○)

○ Предлага се лечението на централния хипотиреоидизъм да се започне преди извършването на стимулационни тестове за оценка на соматотропната ос, тъй като централния хипотиреоидизъм може да повлияе на правилното диагностициране на ДРХ. (2 | ⊕⊕○○)

– Естрогени и РХ

○ Предлага се жените, приемащи перорална естрогенова терапия, да получават по-високи дози РХ в сравнение с мъжете и с жените без хипогонадизъм. (2 | ⊕⊕⊕○)

Рискове, свързани с предозиране на хормонозаместващото лечение

– Влошаване на костната плътност

○ Предлага се заместването с глюкокортикоиди да се извършва с ниски дози, индивидуализирано при всеки пациент, с цел предотвратяване на предозирането му и намаляване на риска от остеопороза. (2 | ⊕⊕○○)

○ Предлага се, при мъже с белези за предозиране на глюко-

кортикоидното лечение и с повишен фрактурен риск, да се извършва оценка за наличие на вертебрални фрактури (чрез рентгенография или остеодензитометрия). (2 | ⊕⊕○○)

○ Предлага се лечението с L-T_4 да се мониторира, както е посочено по-горе, с цел избягване на предозирането му и намаляване на фрактурния риск (2 | ⊕⊕○○)

– Повишен сърдечносъдов риск

○ Препоръчва се при пациенти с централен хипокортицизъм да се използват най-ниските толерирани дози глюкокортикоиди с цел намаляване на риска от метаболитни и сърдечносъдови заболявания (1 | ⊕⊕⊕○)

○ Дозите на L-T_4 следва да се титрират, така че cT_4 да се поддържа в референтни стойности и да се намали дългосрочният сърдечносъдов риск, свързан с неоптимално заместващо лечение.

Поведение при пациенти с болест на Кушинг

– Препоръчва се заместващото лечение с глюкокортикоиди да продължи до пълното възстановяване на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос след хирургично отстраняване на АКТХ-секретиращи тумори. (1 | ⊕⊕⊕○)

– Препоръчва се повторна оценка на тирео- и соматотропната ос постоперативно, преди да бъде подновено съответното заместващо лечение. (1 | ⊕○○○)

Поведение при пациенти с пролактином

– Препоръчва се преоценка на всички хипофизни оси при пациенти с макропролактиноми и централен хипогонадизъм, които са провели успешно лечение с допаминови агонисти (1 | ⊕○○○)

Заместващо лечение с РХ при излекувана акромегалия след оперативно и/или лъчелечение

– Предлага се при пациентите с доказан ДРХ да се започне заместване с РХ в ниски дози, при условие че липсват противопоказания за такова. (2 | ⊕○○○)

Поведение в периперативния период

- При оперативни интервенции в областта на хипофизата
- Препоръчва се, при пациенти с хипокортицизъм, доза

та на глюкокортикоида да бъде повишена преди операцията и намалена след това до осъществяване на повторна оценка на състоянието на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос. (1 | ⊕⊕⊕○)

○ Предлага се, при пациенти с нормална надбъбречна функция предоперативно, клиничното победение постоперативно да се определя индивидуално, докато стане възможно оценяването на функционалното състояние на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос. (2 | ⊕⊕○○)

○ Препоръчва се, при пациенти с централен хипотиреоидизъм предоперативно, лечение с $L-T_4$ да се приема преди операцията (освен ако не е необходимо осъществяването ѝ по спешност), както и през целия постоперативен период. (1 | ⊕⊕⊕○)

○ Препоръчва се, при пациенти с интактна тиреоидна функция предоперативно, нивата на sT_4 да бъдат изследвани 6-8 седмици след операцията за оценка на функционалното състояние на тиреотропната ос постоперативно. (1 | ⊕⊕○○)

○ Предлага се, за начална терапия на инсипиден диабет да се прилага кратковременен антидиуретичен хормон подкожно, тъй като приложението му е по-безопасно при преобладаващите случаи на транзиторен инсипиден диабет, който отзвучава спонтанно. (2 | ⊕⊕○○)

○ Не се предлага прилагането на десмопресин в предварително определени дози през първите седмици след оперативната интервенция поради риска от изява на хипонатриемия след спонтанно обратно развитие на транзиторен инсипиден диабет, както и поради риска от синдром на неадекватна секреция на АДХ, който може да се изяви 7-10 дни след операцията. (2 | ⊕○○○)

○ Предлага се след дехоспитализацията десмопресин да се прилага перорално или интраназално и само при поява на изразена полиурия. (2 | ⊕○○○)

○ Предлага се преоценка на функционалното състояние на всички хипофизни оси да се осъществи 6 седмици след оперативната интервенция, както и периодично след това, с цел проследяване появата на нови или обратното развитие на наличните дефицити на тропни хормони. (2 | ⊕⊕○○)

– При други оперативни интервенции

○ Препоръчва се в деня на операцията дозата на глюкокортикоида да бъде адаптирана в зависимост от тежестта на заболяването и обема на оперативната интервенция. (1 | ⊕⊕⊕○)

○ Предлага се, при леки и средно тежки оперативни интервенции, в продължение на 1-2 дни дозата на глюкокортикоида да се повиши до 25-75 mg Хидрокортизон или негов еквивалент. (2 | ⊕⊕○○)

○ Предлага се, при големи по обем оперативни интервенции, да се приложат венозно 100 mg Хидрокортизон или негов еквивалент, последвани от 200 mg Хидрокортизон или негов еквивалент през следващите 24 часа (при невъзможност за прилагане на продължителна интравенозна инфузия е възможно да се аплицират по 50 mg Хидрокортизон или негов еквивалент на всеки 6 часа, интравенозно или интрамускулно). (2 | ⊕⊕○○)

Поведение при бременност

– Лечение с глюкокортикоиди

○ Предлага се заместващото лечение на хипокортицизма да се осъществява с Хидрокортизон, тъй като той се разгражда от ензима 11-бета-хидроксистероид дехидрогеназа и не преминава през плацентата. Може да наложи прилагането на по-високи дози, особено през третия триместър на бременността. При титрирането на дозите следва да се прилага индивидуализиран подход, съобразен с клиничното състояние.

○ Предлага се пациентките с централен хипокортицизъм да бъдат стриктно наблюдавани за поява на симптоми и белези за суб- или свръхдозироване на глюкокортикоидния препарат (умора, постурална хипотония или хипертония, хипергликемия, да се проследява наддаването на тегло).

○ Не се препоръчва използването на дексаметазон, тъй като той не се инактивира в плацентата. (1 | ⊕⊕○○)

○ Препоръчва се по време на активната фаза на раждането да се прилагат по-високи дози на глюкокортикоидния препарат, сходни с тези, използвани при големи по обем оперативни интервенции. (1 | ⊕⊕○○)

– Лечение с тиреоидни хормони

○ Препоръчва се проследяване на нивата на sT_4 или общ T_4 на всеки 4-6 седмици при жени с централен хипотиреоидизъм. Възможно е да се изискват по-високи дози $L-T_4$ за поддържане на прицелните за бременност нива. (1 | ⊕⊕○○)

– Лечение с РХ

○ Предлага се прекъсване на лечението с РХ поради липсата понастоящем на ясни доказателства за неговата ефикасност и безопасност, както и поради производството на РХ от плацентата. (2 | ⊕⊕○○)

– Лечение с десмопресин

○ Предлага се продължаване на лечението при жени с предшестващ бременността инсипиден диабет, както и адаптиране на дозите при необходимост. (2 | ⊕⊕○○)

Поведение при питуитарна апоплексия

– Препоръчва се всички пациенти да бъдат изследвани в насока на остро настъпила хипофизна недостатъчност. (1 | ⊕⊕⊕○)

– Препоръчва се до осъществяване на лабораторните изследвания да бъде започнато лечение с глюкокортикоиди, тъй като острата надбъбречна недостатъчност е водеща причина за смъртност. (1 | ⊕⊕○○)

– Препоръчва се проследяване на функционалното състояние на хипофизните оси както при пациентите, при които е осъществена хирургична декомпресия, така и при тези, лекувани консервативно, тъй като хипопитуитаризъм може да се развие и на по-късен етап. (1 | ⊕⊕○○)

Хипопитуитаризмът е свързан с повишена смъртност, която би могла да бъде значително намалена при провеждане на оптимално заместващо лечение съгласно съвременните препоръки.

Хипопитуитаризмът, макар и рядък, е заболяване, което поставя редица медицински и социални предизвикателства както пред лекарите, така и пред пациентите и техните близки. Предвид комплексността на проблема, диагностиката, лечението и проследяването следва да се осъществяват преимуществено в специализирани центрове, особено в случаите, когато са налице големи хипофизни тумори или питуитарна апоплексия, когато се налага провеждане на комбинирана терапия или се цели постигане на бременност.

Диагноза на хипопитуитаризма – Централен хипокортицизъм	Клас	Ниво
Предлага се изследване на нивата на серумния кортизол между 8:00 и 9:00 часа като тест на първи избор. (2 ⊕○○○)	II	C
Предлага се нива на сутрешен кортизол <3 mcg/dl (83 pmol/l) да се приемат като показателни за наличие на хипокортицизъм; нива >15 mcg/dl (414 pmol/l) с голяма вероятност изключват хипокортицизъм. (2 ⊕○○○)	II	C
Предлага се стимулационен тест с кортикотропин, когато стойностите на сутрешния кортизол са между 3 и 15 mcg/dl (83-414 pmol/l). Максимални стойности на кортизола < 18,1 mcg/dl (500 pmol/l) в хода на теста са показателни за хипокортицизъм. (2 ⊕⊕○○)	II	C
Не се препоръчва използването на произволно измерено ниво на серумен кортизол. (1 ⊕⊕○○)	I	C
Диагноза на хипопитуитаризъм – Централен хипотиреоидизъм	Клас	Ниво
Препоръчва се измерване на sT_4 и ТСХ. sT_4 под референтната граница в комбинация с нисък, нормален или леко повишен ТСХ при наличие на хипофизно заболяване обикновено потвърждава наличието на централен хипотиреоидизъм. (1 ⊕⊕⊕⊕)	I	A
Предлага се при пациенти с хипофизно заболяване и ниско-нормален sT_4 също да се започне лечение с левотироксин (L-T4) при наличие на съответни симптоми или да се проследяват нивата на sT_4 във времето и лечение да се започне, ако те спаднат с 20% или повече (2 ⊕○○○)	II	C
Не се предлага извършването на функционални тестове за оценка на секрецията на ТСХ (2 ⊕⊕○○)	II	C
Диагноза на хипопитуитаризъм – Дефицит на растежен хормон		
Препоръчва се при пациенти със съмнение за ДРХ да се осъществи стимулационен тест. Еднократните измервания на РХ не са показателни. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B

Препоръчва се праговите стойности, които се използват за оценка на пика в секрецията на РХ, да бъдат съобразени с ИТМ. (1 ⊕⊕○○)	I	C
Не се предлага осъществяване на функционални тестове за доказването на ДРХ при наличие на дефицит на други 3 хипофизни хормона. (2 ⊕⊕⊕○)	II	B
Диагноза на хипопитуитаризъм – Централен хипогонадизъм при мъже	Клас	Ниво
Препоръчва се измерване на тестостерон, ФСХ и ЛХ. (1 ⊕⊕○○)	I	C
Препоръчва се измерването да се извършва в отсъствие на остро/подостро заболяване и преди 10:00 часа (на гладно), заедно с изследване на серумен пролактин. (1 ⊕⊕○○)	I	C
Диагноза на хипопитуитаризъм – Централен хипогонадизъм при жени	Клас	Ниво
Препоръчва се при олиго- / аменорея да се измерят Е2, ФСХ и ЛХ. Трябва да се изключат други причини за менструални нарушения, както и бременност. (1 ⊕⊕○○)	I	C
Препоръчва се при постменопаузални жени, които не приемат хормонозаместващата терапия, отсъствието на повишени ФСХ и ЛХ да се счита за достатъчно за поставяне на диагнозата. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
Не се предлага извършването на тест с гонадотропин освобождаващ хормон. (2 ⊕⊕○○)	II	C
Диагноза на хипопитуитаризъм – Централен инсипиден диабет	Клас	Ниво
Препоръчва се едновременното измерване на серумен и уринен осмоларитет при пациенти с полиурия (>50 ml/kg/24h). (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
При наличие на висок серумен осмоларитет (>295 mosm/l), уринният осмоларитет следва да достигне около 600 mosm/l (съотношението уринен/плазмен осмоларитет следва да бъде ≥2); в същото време уринният анализ с тест-лента следва да бъде негативен за наличие на глюкоза. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B

Заместващо лечение – Субституция с глюкокортикоиди	Клас	Ниво
Препоръчва се използването на Хидрокортизон, обикновено в обща дневна доза от 15-20 mg еднократно или разделена на няколко приема. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
Не се препоръчва използването на флудрокортизон. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
Препоръчва се всички пациенти с надбъбречна недостатъчност да бъдат обучени относно дозите и начина на приложение на глюкокортикоидите в условия на стрес и при спешни състояния, както и да бъдат инструктирани да носят в себе си карта за спешни случаи (гривна/зердан), предупреждаващи за възможността за надбъбречна недостатъчност, и комплект за спешни случаи, съдържащ висока доза инжекционен глюкокортикоид. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
При съмнение за адренална криза вследствие на вторичен хипокортицизъм следва да се приложат незабавно парентерално 50-100 mg Хидрокортизон. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
Заместващо лечение – Субституция с тиреоидни хормони	Клас	Ниво
Препоръчва се прием на $L-T_4$ в дози, достатъчни за поддържане на нивата на sT_4 около средата на нормата или в горната половина на референтния интервал. Заместващата доза се титрира според клиничното състояние, възрастта на пациента и нивата на sT_4 . (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
Не се предлага лечение с $L-T_3$, тиреоидни екстракти или други препарати, съдържащи тиреоидни хормони. (2 ⊕⊕○○)	II	C
Не се препоръчва проследяването на ТСХ за титриране на заместващото лечение при пациенти с вторичен хипотиреоидизъм. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
Заместващо лечение – Субституция с тестостерон	Клас	Ниво
Предлага се при мъже, при които липсват противопоказания, с цел превенция на свързаната с хипогонадизма анемия, намаляване на мастната маса, подобряване на костната минерална плътност, мускулната		

маса и сила, либидото, сексуалната функция, физическия капацитет и качеството на живот. (2 ⊕⊕○○)	II	C
Заместващо лечение - Субституция с естрогени при менопаузални жени	Клас	Ниво
Препоръчва се при липса на противопоказания. (1 ⊕⊕○○)	I	C
Заместващо лечение - Субституция с РХ	Клас	Ниво
Препоръчва при доказан ДРХ, когато липсват противопоказания. Препоръчва се началната доза от 0,2-0,4 mg/ден за пациентите <60 години и 0,1-0,2 mg/ден за тези >60 години. (1 ⊕⊕⊕○)	I	B
Препоръчва се постепенно титриране на дозата и поддържане на нивата на IGF-1 под горната граница на нормата, както и намаляване на дозата при изява на странични ефекти. (1 ⊕○○○)	I	C
Не се предлага прилагане на РХ при възрастни с ниски за възрастта нива на IGF-1, които нямат анамнеза за хипоталамично или хипофизно заболяване. (2 ⊕○○○)	II	C

VI. БЕЗВКУСЕН ДИАБЕТ (ИНСИПИДЕН ДИАБЕТ)

Определение и честота. Безвкусният диабет е клинично състояние, което се характеризира с екскреция на повишено количество урина (над 4 L/24ч.) с ниско относително тегло (под 300mOsm/kg). Безвкусният диабет е рядко заболяване - около 3/100 000 души. По-често се среща при мъжете и се проявява през първата половина от живота при почти половината от болните.

Двете най-чести форми на заболяването са:

1. Централен (неврогенен, краниален, хипоталамичен).

Дължи се на абсолютен или относителен дефицит на антидиуретичен хормон (АДХ), наричан още вазопресин.

2. Нефрогенен безвкусен диабет. Дължи се на резистентност към действието на АДХ в бъбреците и се характеризира с намалена способност за концентриране на урината.

Другите две по-редки форми на заболяването са:

3. Гестационен безвкусен диабет, който се дължи на повишен метаболизъм на АДХ.

4. Първична полидипсия (дипсогенен безвкусен диабет) – в резултат на нарушение на чувството за жажда или на психически нарушения.

Патогенеза. АДХ се синтезира в магноцелуларните неврони на супраоптичното и паравентрикуларното ядро в хипоталамуса, транспортира се и се складира в задната хипофиза през аксоните и се освобождава в системната циркулация. АДХ играе основна роля във водния баланс чрез стимулиране на реабсорбцията на несвързаната осмотично (свободна) вода посредством бъбречните рецептори за вазопресин (V2). При физиологични условия синтезата и освобождаването на АДХ се регулира главно чрез плазмените осмолалитет и Na. Осморегулацията на АДХ е толкова прецизна, че повишаване на серумните Na нива само с 1–2%, значително стимулира освобождаването на АДХ, както и транскрипцията на гена в супраоптичното и паравентрикуларното ядро. Деструкцията на магноцелуларните неврони води до намалена продукция на вазопресин, с последваща хипотонична полиурия. Приемът на вода се увеличава, за да се поддържа нормален воден баланс, при условие, че усещането на болните за жажда остава непроменено.

Клинична картина. Независимо от формата на безвкусния диабет клиничната картина е идентична и се характеризира с хипотонична полиурия с последваща полидипсия, ако усещането за жажда е запазено. Здравите хора се чувстват жадни, когато серумните Na нива надвишават 145 mmol/L, докато прагът за освобождаване на АДХ е около 140 mmol/L. Това обяснява защо серумните нива на Na са около 140 mmol/L при здрави, а при болни с безвкусен диабет те са около 145 mmol/L, поради липса на ефекта на АДХ. Пациентите с централен безвкусен диабет консумират вода, докато престане жаждата им, но поради липсата на АДХ скоро серумните нива на Na отново надвишават 145 mmol/L и те отново са жадни. Никту-

рията е честта и може да бъде първото оплакване насочващо болния към лекаря. При децата безвкусният диабет може да се изяви като енуреза. Началото на идиопатичния безвкусен диабет е остро, като болните могат да назоват точния ден на започване на полиурията. Характерно е изпиването наведнъж на 2-3 л ледено студена вода. В повечето случаи, денонощните обеми на урината надвишават 3-5 литра, понякога достигат 20 и повече литра. В тези случаи пациентите трябва да уринират и да пият вода почти на всеки 1-2 часа. При тежките случаи болните изпиват всичко, каквото намерят. При неувреден център на жаждата и умерена полиурия болните компенсират загубата на течности и не развиват симптоми на дехидратация. Повечето пациенти имат нормална или само леко повишена плазмена концентрация на натрий, тъй като едновременно стимулиране на чувството за жажда, свежда до минимум степента на загуба на вода. В много случаи поради липсата на други оплаквания, те считат състоянието си за нормално (или вариант на нормалното) и не търсят медицинска помощ. При изявена полиурия, непрекъснатата жажда води до нарушения в съня, адинамия, невбрасенни синдроми. При състояния, които се придружават с гагене, повръщане, загуба на съзнание, полиурията не може да се компенсира бързо и настъпват симптоми на дехидратация (констипация, сухота в устата, липса на потна секреция). При тежка полиурия продължителното натоварване на отделителната система предизвиква разширение на пикочния мехур, уретерите и пиелокаликсната система. Рядко се наблюдава хидронефроза. При деца с нелекуван безвкусен диабет може да се наблюдава забавен растеж и хипертрофия на генитоуринарния тракт. При **симптоматичния безвкусен диабет** полиурично-полидипсичният синдром е проява на друго основно заболяване. В зависимост от етиологията могат да се установят различни симптоми: 1. Симптомите на компресия на *hiasma opticum* са показателни за супраселарен тумор; 2. Атрофията на *n. opticus* или едемът на папилата се наблюдават при централен безвкусен диабет, причинен от тумор, възпрепятстващ циркулацията на цереброспинална течност, в резултат на което се повишава вътречерепното налягане; 3. Комбинацията на безвкусен диабет

с преждевременен пубертет насочва към супраселарен тумор, който причинява и двете заболявания; 4. Развитие на безвкусен диабет при болни с рак на гърдата или дебелото черво е показателно за метастази в областта на *eminetia mediana* или хипоталамуса. Развитие на хипопитуитаризъм при болни с безвкусен диабет говори за наличието на супраселарен тумор с интраселарен растеж или на интраселарен тумор, растящ супраселарно. Хипопитуитаризмът може да замаскира или да подобри безвкусния диабет. Това се дължи на намалението на клирънса на свободната вода в резултат на вторичния хипокортицизъм. При включване на заместително лечение полиурията се изявява отново. Бременността може да изяви или да утежни съществуващ преди това безвкусен диабет. Обратно, лактацията стимулира освобождаването на вазопресин и подобрява състоянието на жени с лека форма на безвкусен диабет.

I. Централен (хипоталамичен) безвкусен диабет. Основните причини за централен безвкусен диабет са представени на Табл. 4.

Таблица 4. Причини за централен безвкусен диабет.

Форми на хипоталамичен (централен) безвкусен диабет		
Първичен/ вроден	Вродени синдроми: DIDMOAD (Wolfram) syndrome	
	Смущения в развитието: септо-оптична дисплазия	
	Идиопатичен	
Вторичен/ Придобит	Травми	<ul style="list-style-type: none"> • Черепно-мозъчна травма • Невро-хирургични
	Тумори	<ul style="list-style-type: none"> • Краниофарингеом • Герминативноклетъчни тумори • Хипофизни макроаденоми • Метастази
	Възпаления	<ul style="list-style-type: none"> • Грануломатози • Саркоидоза • Хистиоцитоза • Инфундибуло-неврохипофизит • Автоимунни (антитела с/у невроните, произвеждащи ADH)
	Съдови	<ul style="list-style-type: none"> • Аневризми • Инфарциране • Синдром на Sheehan

Централен безвкусен диабет - най-чести причини:

- идиопатичен – 30-50%
- злокачествени или доброкачествени тумори на мозъка или хипофизата – 25%
- хирургични интервенции – 20%
- черепни травми – 16%

Идиопатичен централен безвкусен диабет. Идиопатичният централен безвкусен диабет обикновено се изявява в по-късна възраст, при липса на фамилна обремененост и/или генетични аномалии. Засяга по-често мъжете и наподобява фамилния по изолирания дефицит на вазопресин. Причините за разрушаване на клетките, секретирателни АДХ в ядрата на хипоталамуса остават неизяснени. Допуска се участието на аутоимунен процес свързан с лимфоцитарно възпаление на хипофизарната гръжка и задната хипофиза. Изследване с магнитно-резонансна томография (ЯМР) в началото на заболяването често разкрива задебеляване или разширяване на тези структури. Антитела към клетките произвеждащи АДХ са открити при около една трета от пациентите с идиопатичен инсипиден диабет, като наличието на антитела корелира положително с възрастта под 30 години, анамнезата за аутоимунно заболяване и задебеляването на хипофизарната гръжка. При голяма част от пациентите с лимфоцитарен инфундибуло-неврохипофизит (подвид на аутоимунния централен инсипиден диабет), се откриват аутоантитела към galphilin-3A, регулатор на преноса на секреторни везикули. Задебеляването на хипофизарната гръжка е неспецифичен белег, тъй като някои пациенти по-късно развиват тумори на герминативните клетки или хистиоцитоза X, т.е. съществувал е преди това окулен тумор. При пациентите с идиопатичен безвкусен диабет понякога се наблюдава и хипофункция на предната хипофиза. При наличие на надбъбречна недостатъчност, обемът на урината може да намалее, като заместването с кортикостероидни хормони води до увеличаване на обема на урината („маскиран безвкусен диабет“).

Фамилни и вродени заболявания, свързани с централния безвкусен диабет. Макар и рядко, централният безвкусен ди-

абет се среща и генетично. Нарича се **фамилен неврохипофизарен диабет** и се унаследява по автозомно-доминантен път. Досега са съобщени повече от 80 мутации, които причиняват фамилен неврохипофизарен диабет. Мутациите са установени в генния локус AVP-NP2, кодиращ неврофизин II (прекурсор на АДХ), разположен в хромозома 20p13. Натрупването на променен неврофизин под форма на амилоидоподобни агрегати в ендоплазматичния ретикулум води до деструкция на магноцелуларните неврони. Пациентите с фамилен неврохипофизарен диабет се раждат с нормален воден баланс, но изявяват полиурия и полидипсия няколко месеца или години след раждането. Описана е автозомно рецесивна форма на вроген дефицит на АДХ в резултат на дефекти в 2 различни гена – AVP-NP2, както и на гена WFS1 (Волфрамин) с ранна изява на централен инсулиден диабет. Засегнатите индивиди много рано показват полиурия и хипернатремия, за разлика от тези с описаната форма с автозомно-доминантен начин на предаване.

Синдром на Wolfram – Синдромът на Wolfram се характеризира с централен безвкусен диабет, захарен диабет, оптична атрофия и глухота, с когнитивни и психиатрични нарушения, които могат да се появят по-късно в живота; унаследява се автозомно рецесивно, с непълна пенетрантност. Известен е с акронима DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness). Синдромът на Wolfram се причинява от поне два различни гена: WFS1 и ZCD2. И двата гена кодират белтъци на ендоплазмения ретикулум и изглежда влияят върху калциевата хомеостаза. Волфрамин, продуктът на WFS1, се експресира в редица тъкани, включително панкреаса и мозъчните супраоптични паравентрикуларни ядра. Причината за безвкусния диабет при това заболяване е загуба на неврони, секретирани вазопресин в супраоптичното ядро и нарушено преобразуване на вазопресиновите прекурсори.

Вроген хипопитуитаризъм – Централен безвкусен диабет е описан при пациенти с вроген хипопитуитаризъм с или без ектопия на задната част на хипофизата. Дефектите във функцията на задната хипофиза при тези нарушения включват симптоматичен централен безвкусен диабет, никтурия,

намалено освобождаване на АДХ след осмотично натоварване и хиподипсия или полидипсия. Те могат да бъдат свързани с изолиран дефицит на растежен хормон или множествен хормонален дефицит на предния хипофизен дял.

Септо-оптичната дисплазия – Централен безвкусен диабет може да се установи при редица вродени аномалии на мозъка. Септо-оптичната дисплазия е хетерогенно състояние, включващо хипоплазия на оптичните нерви и хипофизата и нарушения във функцията на предната и задната хипофиза.

Хипоксична енцефалопатия – Хипоксична енцефалопатия или тежка исхемия (при кардиопулмонален арест или шок) може да доведе до намаляване на отделянето на АДХ. Според тежестта на дефекта се наблюдава от лека и асимптоматична до изразена полиурия. При пациентки със синдром на Sheehan (следродов хипопитуитаризъм), въпреки че секрецията на АДХ често е субнормална, рядко се установява изявен централен безвкусен диабет.

Краниофарингиома е най-честата причина за безвкусен диабет при децата – над 54% от случаите. Безвкусният диабет може да се изяви както предоперативно, така и следоперативно и е независим рисков фактор за хипоталамично затлъстяване. Наблюдават се също така и много дефицити на преднохипофизните хормони. При някои пациенти се допуска, че полиурията след краниотомия е резултат от освобождаването на прекурсорна АДХ от хипоталамуса, който се конкурира, но не активира V2 рецепторите. Тези болни първоначално имат високи серумни концентрации на имунореактивния АДХ, но хормонът има малка или никаква биологична активност. Техният отговор към екзогенното хормоналното заместване е намален, подобно на болните с нефрогенен безвкусен диабет. Обикновено полиурията е преходна.

Инфилтративни нарушения – Пациентите с хистиоцитоза X (еозинофилен гранулом) са с особено висок риск за развитие на централен безвкусен диабет. До 40% от болните развиват полиурия през първите четири години от изявата на заболяването, особено ако има мултисистемно засягане. Саркоидозата също може да предизвика полиурия в резултат на нефрогенен

безвкусен диабет, индуциран от хиперкалциемията или първична полидипсия. Други инфилтративни нарушения, които по-рядко причиняват централен безвкусен диабет са грануломатоза с полиангиит (нарочана по-рано грануломатоза на Вегенер) и автоимунен лимфоцитарен хипофизит, който може да претърпи спонтанно подобрение.

Пост-суправентрикуларна тахикардия – Преходна полиурия се наблюдава понякога след корекция на надкамерна тахикардия. Установяват се както увеличена диуреза, така и натриуреза, гължащи се съответно на намалената секреция на АДХ и на повишено освобождаване на предсърдния натриуретичен пептид. Тези хуморални промени са медиирани от повишаване на налягането в лявото предсърдие и системното налягане, като по този начин се активират локалните рецептори за обем.

Анорексия нервоза – отделянето на АДХ често е субнормално или нарушено при пациенти с анорексия нервоза, вероятно поради мозъчна дисфункция. Този дефект е сравнително лек в повечето случаи и полиурията, когато е налице, се гължи главно на увеличаване на чувството за жажда.

Неврохирургична интервенция или травма на главата – Централен инсипиден диабет може да бъде предизвикан от неврохирургична интервенция (обикновено трансфеноидална аденомектомия) или травма на хипоталамуса и задната хипофиза. Честотата варира в зависимост от степента на увреждане – от 10 до 20% след трансфеноидално отстраняване на аденом, ограничен в селата и до 60-80% след отстраняване на много големи тумори. При по-леките случаи се наблюдава транзиторен инсипиден диабет, който започва 24 до 48 часа след операцията и може да отзвучи през първата седмица. Причинява се от преходната дисфункция на АДХ-секретиращите неврони, в резултат на хирургичната манипулация или от намалено кръвоснабдяване на хипофизарната гръжка и задната хипофиза. Състоянието отзвучава, когато невроните възстановят нормалната си функция. Тежкото увреждане на хипоталамуса или хипофизарния тракт с непълно/пълно прекъсване на хипофизарната гръжка при неврохирургична интер-

венция или травма често води до типичен трифазен отговор, т.н. „трифазен инсипиден диабет“. Има начална полиурична фаза, която започва в рамките на 24 часа и продължава от 4 до 5 дни. Тази фаза отразява инхибиране на освобождаването на АДХ поради хипоталамусна дисфункция (невъзможност за пропация на акционните потенциали от неврона до аксонните терминали в задната хипофиза). От 6^{-ти} до 11^{-ти} ден следва антидиуретична фаза, през която складираният АДХ бавно и нерегулирано се освобождава от увредените аксони (дегенерация и некроза) в задната хипофиза. По време на този етап вливането на повече течности или прекомерният прием на вода при болни в съзнание може да доведе до хипонатремия, поради преходен синдром на несъответна секреция на АДХ. След това може да настъпи постоянен инсипиден диабет, поради изчерпване на депата на АДХ от задната хипофиза. Не всички пациенти преминават през трите фази. Някои болни развиват преходна хипонатриемия, с или без предшестваща полиурия и след това се възстановяват. От друга страна, постоперативната полиурия не винаги е свързана с инсипиден диабет. В много случаи тя се дължи на екскрецията на големите количества вливани течности по време и след операцията, както и на осмотичната диуреза в резултат на лечението на мозъчния едем (глюкоза, манитол). Много по-ниска честота на постоперативния централен инсипиден диабет е докладвана при минимално инвазивна ендоскопска хирургия на хипофизата (2,7% постоянен и 13,6% преходен). Диагнозата безвкусен диабет след оперативна интервенция на хипофизата трябва да се подозира при болни с внезапно появили се полиурия и полидипсия и желание за пиене на студена вода. Ако течностите не се коригират адекватно по орален или парентерален път, може да настъпи хиповолемия и хиперосмоларитет, което води до развитие на неврологични симптоми като раздразнителност, летаргия, объркване и кома. Болните отделят голямо количество хипотонична урина (>3–4L/дневно) с осмолалитет <100mOsm/kg (или относително тегло <1005). Хиперосмолалитетът на плазмата и хипернатремията подкрепят диагнозата. Висок серумен натрий над 145 meq/L през първите пет постопера-

тивни дни има висока прогностична стойност за настъпване на постоянен инсипиден диабет. Пациентите със серумен натрий по-нисък от 145 meq/L рядко развиват траен инсипиден диабет. Тъй като постоперативният безвкусен диабет обикновено е краткотраен, често е достатъчна еднинична доза десмопресин за овладяване на състоянието. При по-продължително лечение, мониторирането се извършва на базата на количеството отделяна урина, серумените нива на електролитите и осмолалитетата на урината. При пациенти, изписани с лечение с десмопресин, се препоръчва седмичен мониторинг в продължение на 3-4 седмици, като дозата се коригира в зависимост от тежестта на състоянието. Препоръчва се периодично прекъсване на лечението с цел преценка на възможното възстановяване на функцията на задната хипофиза.

II. Нефрогенен безвкусен диабет

Нефрогенният безвкусен диабет се характеризира с намалена способност за концентриране на урината поради резистентност към действието на АДХ в събирателните бъбречни тубули. Пациенти с умерена до тежка форма на нефрогенен безвкусен диабет обикновено се оплакват от полиурия, никтурия и полидипсия. Първата проява на леката до умерена загуба на концентрационната способност на бъбрека е никтурията.

Основна причина за нефрогенен безвкусен диабет при деца са генетични мутации. Най-често наследственият нефрогенен безвкусен диабет се дължи на мутации в гена за рецептора за вазопресин V2 (V2R), медиращ антидиуретичния ефект на хормона и свързан с X хромозомата (Xq28). Рецепторният дефект предизвиква резистентност към действието на АДХ. Тъй като предаването е свързано с X хромозомата, повече е засегнат мъжкия пол. Другата фамилна форма е рядка (около 1% от случаите) и се предава по автосомно рецесивен път. Дължи се на мутации в гена кодиращ синтеза на аквапорин-2 - протейнът, формиращ каналите пропускливи за вода в събирателните бъбречни тубули. Хомозиготните носители на дефекта развиват пълната картина на вазопресинова резистентност, докато хетерозиготните нямат прояви на заболяването. Идиопатичната форма на нефрогенен безвкусен

Таблица 5. Причини за нефрогенен безвкусен диабет.

Форми на нефрогенен безвкусен диабет		
Първичен/ вроден	• Дефект на V2-R (X-свързано рецесивно)	
	• Дефект на AQP2 (автозомно-рецесивно или доминантно)	
Вторичен/ Придобит	Хронични бъбречни заболявания	Бъбречна поликистоза Саркоидоза Постренална обструкция
	Метаболитни	Хиперкалциемия Хипокалциемия
	Медикаменти	Lithium Demeclocycline
	Осмотични агенти	Осмотични диуретици Mannitol
	Системни	Амилоидоза, Миеломатоза
Идиопатичен		

диабет се среща по-рядко от идиопатичния централен безвкусен диабет. Придобитият симптоматичен нефрогенен безвкусен диабет при възрастни се причинява от хроничен прием на лекарства, хиперкалциемия и хипокалциемия. Най-често се дължи на литиева токсичност или хиперкалциемия. Полиурията при тези състояния е частично обратима с прекратяване на приложението на лития или корекция на хиперкалциемията. По-редки причини за нефрогенен безвкусен диабет са различни генетични и придобити състояния: бъбречни заболявания като двустранна обструкция на пикочните пътища, сърповидно-клетъчна болест, бъбречна амилоидоза и синдром на Sjögren, употреба на цидофовир, фоскарнет, вазопресин V2 рецепторни (V2R) антагонисти, амфотерицин В, демеклоцилин, фосфамид, офлоксацин, орлистат и диганозин.

III. Гестационен безвкусен диабет.

Транзиторен безвкусен диабет може да настъпи по време на нормална бременност. Синтезираната от плацентата пептидаза (вазопресиназа) води до бързо разграждане на АДХ и окситоцина в края на втория и началото на третия триместър. Рискът от развитие на заболяването е по-висок при многоплодна бременност, поради по-голямата маса на плацентата.

Метаболитният клирънс на АДХ се увеличава 4-6 пъти. При някои жени е налице леко изразен дефицит на АДХ, който се загълбочава и изявява клинически по време на бременността. Диагнозата се базира на определянето на серумен/уринен осмолалитет и серумен натрий. Пробата с жадуване е противопоказана, поради риск от хипернатремия и дехидратация. След раждането, възстановяването на нормалния метаболизъм на АДХ настъпва за около 2-3 седмици. В редки случаи гестационният безвкусен диабет се съчетава с прееклампсия.

IV. Първична полидипсия (Дипсогенен безвкусен диабет).

Първичната полидипсия се дължи на заболявания, травми и медикаменти, които увреждат различни области на ц.н.с. Описаните при истинския безвкусен диабет органични лезии в хипоталамуса (най-вече саркоидоза), могат да бъдат причина и за първична полидипсия. Лекарства, причиняващи сухота в устата, или стимулиращи ренин-ангиотензиновата система (ангиотензин II стимулира жаждата) могат да изострят чувството за жажда. В около 75% от случаите не се установява видима причина за заболяването. Около 20% от тази идиопатична група показва други хипоталамо-хипофизарни нарушения, като необяснимо повишение на температурата, хиперпролактинемия, третичен хипотиреоидизъм или хипогонадизъм. При дипсогенния безвкусен диабет първична е полидипсията, като повишеният прием на вода се дължи на понижен осмотичен праг за жаждата. Въпреки че плазменият осмолалитет и натриевата концентрация спадат под нормалния праг за секреция на вазопресин, нивото му не се повишава достатъчно. Жаждата и приемът на вода продължават, тъй като не могат да бъдат напълно потиснати. От друга страна, ниското ниво на вазопресина се съпровожда с максимална диуреза, която предпазва болните от водна интоксикация. Потиснатата е максималната концентрационна способност на бъбреците, но секрецията на вазопресин е нормална. Налице е тенденция за изместване на съотношението плазмен вазопресин/плазмен осмолалитет към долната граница на нормата. Болните с дипсогенен безвкусен диабет могат да развият водна интоксикация при остри инфекции, които предизвикват

Таблица 6. Причини за дипсогенен безвкусен диабет.

Форми на дипсогенен инсипиген диабет	
Експесивно пиене на вода (дипсогенна форма)	
Свързан с афективни заболявания (психогенна форма)	
Индуциран от лекарства?	
Органични хипоталамични заболявания	<ul style="list-style-type: none"> • Саркоидоза • Тумори в областта на ХТ • ЧМТ • Туберкулозен менингит

несъответно висока секреция на вазопресин. **Психогенната форма на първичната полидипсия** е придобита и обикновено е късна проява на шизофренията. Тя се среща при 10-40% от тези болни. Причина за полидипсията не е жаждата, а психическо нарушение. Мотивите за повишен прием на вода са различни – „очистване от отрови“, „предотвратяване на образуване на бъбречни камъни“ и т. н. Лечението с литий може да усложни поставянето на диагнозата, тъй като той причинява както нефрогенен, така и дипсогенен безвкусен диабет. Психогенна форма на безвкусен диабет може да се развие при биполярно разстройство, но в тези случаи тя е преходна. При психогенната полидипсия повишеният прием на вода води до леко понижение на плазмения осмолалитет и натриевата концентрация, при което секрецията на вазопресин се потиска. Настъпилата в резултат на това повишена екскреция на вода предпазва от водна интоксикация, но психогенният стимул за пиене на вода остава. Приемането на екзогенен вазопресин може да доведе до водна интоксикация. При психогенната полидипсия секрецията на вазопресин е нормална или дори повишена.

Особени форми на безвкусен диабет.

Адипсогенен безвкусен диабет (дисфункция на осморецепторите, адипсогенна, есенциална хипернатремия). Дължи се на нарушена или липсваща функция на осморецепторите в хипоталамуса при интактни барорецептори. Причина за това състояние могат да бъдат тумори, грануломатозни процеси,

съдови нарушения, травми, възпалителни и дегенеративни заболявания. Пациентите нямат чувство на жажда и не пият вода, дори ако серумните Na нива надвишават 145 mEq/L (праг за стимулиране на секрецията на АДХ). Това води до силно повишение на нивото на натрия в серума. За разлика от здравите хора, хипернатремията при болните не стимулира освобождаването на АДХ и хипотоничната полиурия продължава. Синтезата на АДХ може да се повиши при стимулиране на барорецепторите. Основният патофизиологичен механизъм при адипсогенния безвкусен диабет – **недостатъчен прием на вода и ексцесивно отделяне** на течности с урината – създава условия за дехидратация и хипернатремия. Когато дехидратацията е достатъчно изразена (хиповолемия), за да стимулира барорецепторите, настъпва освобождаване на АДХ, урината се концентрира и се установява *stady-state* на хипернатремия с умерена загуба на течности. Самата хипернатремия също увеличава екскрецията на натрий с урината и допринася за установяването *stady-state*. Основните клинични прояви на адипсогенния безвкусен диабет са постоянна или преходна хипернатремия, хиперосмолалитет, хиподипсия, полиурия. При силно изразена дехидратация могат да настъпят различни усложнения – ортостатична хипотония, азотемия, хипокалемия, хорея, парализи, загуба на съзнание. Полиурията не е водещ клиничен симптом. В много случаи тя се изявява при опитите да се коригира хипернатремията с приемане на течности.

Енурезис ноктурна. При тези болни липсата на нормалното повишение на вазопресина по време на сън води до повишено нощно отделяне на урина с ниско относително тегло. През деня количеството на отделената урина и относителното и тегло се нормализират. Липсват полидипсия и полиурия, но болните имат никтурия и/или енуреза. Водният и електролитният баланс не показват съществени отклонения.

Диагноза на безвкусния диабет. Най-съществената лабораторна находка е наличието на светла урина с относително тегло, което рядко надвишава 1005. Плазменият осмолалитет се движи към горната граница на нормата - $295\text{-}300 \text{ mosmol/kg}$. Уринният осмолалитет не надвишава плазмения, т.е. винаги е под 300 mosmol/kg . Ако осмолалитетът на урината е над

750-800 mosmol/kg диагнозата е малко вероятна. Клирънсът на свободната вода е положителен. **Клирънс на свободната вода (C_{H_2O})** – количеството екскретирана вода над необходимото за изоосмотично излъчване на разтворените соли.

Клирънс на свободната вода (C_{H_2O}):

$$C_{H_2O} = V - C_{osm};$$

Където: V - диуреза, ml/min

C_{osm} – осмотичен клирънс

Осмотичен клирънс (C_{osm})

$$C_{Osm} = V \text{ (ml/min)} \times \frac{\text{уринен осмолалитет}}{\text{плазмен осмолалитет}}$$

Клирънс на свободната вода (C_{H_2O}):

$$C_{H_2O} = V \text{ (ml/min)} \times \left(1 - \frac{\text{уринен осмолалитет}}{\text{плазмен осмолалитет}}\right)$$

При максимална антидиуреза (активен АДХ) – хипертонична урина,
 C_{H_2O} – отрицателен знак

При пълна липса на АДХ – хипотонична урина,
 C_{H_2O} – положителен знак

Болни, подлежащи на скрининг за безвкусен диабет:

Отн. тегло < 1005;

Уринен осмолалитет < 300 mosmol/kg;

Диуреза над 4 L (или 30 ml/kg/ за 24 ч)

Да е изключен захарен диабет (ОГТТ)

Препоръчва се едновременно измерване на серумния и уринен осмолалитет при пациенти с полиурия (>4L/30 ml/kg телесно тегло за 24 часа). При здрави лица с висок серумен осмолалитет (> 295 mOsmol /L), осмолалитетът на урината трябва да достигне приблизително 600 mOsmol/L (съотношението осмолалитет на урината/плазмата трябва да бъде ≥ 2), (при отрицателно съдържание в урината на глюкоза).

Окончателната диагноза централен безвкусен диабет се потвърждава, когато липсва повишение на плазменния осмолалитет или серумните нива на Na при тестовете за стимулация на освобождаването на АДХ. Това са пробите с инжектиране на хипертоничен физиологичен разтвор или пробата за ограничаване на приема на вода (проба с жадуване).

Изследване с хипертоничен разтвор на NaCl- инжектира се

интравенозно за 2 часа 5% NaCl в количество 0,05 ml/kg телесно тегло/мин, а серумните нива на Na и АДХ се измерват преди и на всеки 30 минути след започване на инфузията. При здрави хора серумните нива на Na обикновено се повишават с около 10 mmol/L, а плазмените нива на АДХ се увеличават пропорционално на увеличаването на серумните нива на Na. При пациенти с централен безвкусен диабет повишението на плазменото ниво на АДХ е недостатъчно или дори липсва. Това изследване е възможно само при прилагане на чувствителен лабораторен метод за определяне нивото на АДХ в плазмата.

Тест за ограничаване на приема на вода (проба с жадуване) се извършва в случай, че няма достъпни чувствителни методи за анализ на плазмен АДХ. Пациентите се ограничават от прием на вода и храна за около 6 часа, или до спадане на телесното тегло с 3%. В края на пробата с жадуване, при здрави индивиди осмоалалитетът на урината се повишава над 750-800 mOsm/kg, или 2-4 пъти над плазмения осмоалалитет. Обратно, при пациенти с централен безвкусен диабет, осмоалалитетът на урината остава под 300 mOsm/kg по време на теста. При болни с първична полидипсия уринният осмоалалитет се повишава над 750 mOsm/kg в края на пробата с жадуване.

Разграничаването на централен от нефрогенен безвкусен диабет се извършва чрез теста с вазопресин. Инжектирането на десмопресин в края на теста води до повишаване на осмоалалитета на урината над 750 mOsm/kg при пациенти с централен безвкусен диабет, но не и при тези с нефрогенен безвкусен диабет. Уринен осмоалалитет с междинни стойности 300-750 mOsm/kg след пробата с жадуване и под 750 mOsm/kg след инжектиране на АДХ се наблюдава при непълни форми на централен и нефрогенен безвкусен диабет. **Други тестове.** В последните години се утвърждава прилагането на плазмения копептин като тест за диференциална диагноза между формите на безвкусен диабет и други състояния, свързани с хипотонична полиурия. **Копептине С**-терминален пептид на прекурсора на вазопресина, който се ко-секретира в еквимоларни количества с АДХ от задната хипофиза. Технически определянето на плазменото ниво на копептина е по-бързо и по-лесно в сравнение с това на АДХ. Копептин отговаря на същите осмотични и хемодина-

мични регулатори както АДХ. Съществува висока корелация между плазмените нива на АДХ и копептин. **Акваторин – (AQP2)** също се използва за диференциална диагноза между централен и нефрогенен безвкусен диабет. Акваторин се синтезира в бъбреците и се екскретира в урината в отговор на АДХ. Пациентите с централен безвкусен диабет не повишават нивото на акваторин при дехидратация (пробата с жагуване), но екскрецията на акваторин се повишава в отговор на екзогенен десмопресин.

Магнитно-резонансна томография (МРТ) на хипофизата е предпочитан образен метод за диагностициране на централния безвкусен диабет. Високата интензивност на образа в неврохипофизата в T1- изображения с МРТ, т.нар. «светло петно» (отражение на депото на АДХ в хипофизата), се наблюдава при здрави, но не и при пациенти с централен безвкусен диабет. Запасът на АДХ в задната хипофиза може да бъде намален не само при централен инсипиден диабет, но и при състояния на хронична дехидратация. Поради това, липсата на «светло петно» не е специфичен маркер за централен инсипиден диабет. МРТ на хипофизата е от значение за диференциалната диагноза на идиопатичен от вторичен централен безвкусен диабет. В случай, че няма други патологични промени, освен липсата на високо-интензивен сигнал в T1- изображенията, диагнозата е идиопатичен централен инсипиден диабет. Необходимо е проследяване на образа във времето, особено при деца, защото някои аномалии, като тумори в ЦНС могат да се появят по-късно.

Лечение

I. Лечение на централния безвкусен диабет.

Лечението на безвкусния диабет има за цел да намали количеството на отделената урина и да облекчи субективните оплаквания на болните. Изборът на терапия варира в зависимост от тежестта на полиурията. Пациентите с частичен централен безвкусен диабет и лека до умерена полиурия и никтурия могат да бъдат адекватно контролирани с диета с ниско осмотично натоварване (ниско съдържание на сол и протеини), ако е приемливо за пациента и при необходимост с тиазиден диуретик. При пациенти с изразена полиурия и никтурия, обикновено се изисква заместваща терапия с десмопресин (dDAVP), аналог на АДХ за контрол на симптомите. Десмопресин може да се

приложи още в началото и при пациенти, които не желаят да спазват диета с ниско съдържание на сол и протеини. Първоначалната цел на терапията с десмопресин е да се намали никтурията, като по този начин се дава възможност за адекватен сън. След това се постига контрол върху диурезата през деня. Размерът и необходимостта от дневна доза се определят според ефективността на вечерната доза.

Десмопресин – Средство на избор при лечението на централния безвкусен диабет е синтетичният аналог на вазопресина Desamino-8-D-arginine vasopressin – адиуретин SD (DDAVP, desmopressin, adiuretinSD). Десмопресин може да се прилага интраназално, орално, подкожно или интравенозно.

Форми на приложение:

- Перорални форми: табл. 0.1 mg и табл. 0,2 mg. Средна дневна доза – 0,1-0,2 mg, три пъти дневно.

- Назален спрей/назални капки. Дневна доза: 5-40 µg (1-8 капки), разделени на 1-3 приема/дневно.

- Парентерални препарати – ампули 4µg/ml за s.c., i.m., i.v. Имат 5-10 пъти по-мощен ефект от интраназалните форми. Използват се рядко – при деца, при болни след оперативни интервенции и при болни с намалена резорбция през носната лигавица. Дневната доза е 2-4 µg мускулно или венозно.

Лечението трябва да се започне с ниски дози десмопресин, поради опасността при някои болни от хипонатремия.

- При интраназален препарат, началната доза от 5 µg преди лягане може да се повишава с 5 µg в зависимост от промяната на никтурията. Обичайната дневна поддържаща доза е 5 до 20 mcg веднъж или два пъти дневно.

- При перорален препарат първоначалната доза е 0,05 mg (половин таблетка от 0,1 mg) преди лягане с последващо титриране както при интраназалния препарат. Обичайната дневна поддържаща доза варира от 0,1 mg до 0,8 mg в разделени дози, но може да достигне до 1,2 mg/дневно.

- За подкожно приложение обичайната доза е 1 µg на всеки 12 часа.

- За венозно приложение (при пациенти, които нямат адекватен отговор при подкожно инжектиране) – 2 µg десмопресин ацетат i.v. в продължение на две минути; продължителността на действие е 12 часа или повече.

✓ Десмопресинът може да предизвика задържане на вода

и хипонатриемия, ако урината е концентрирана през по-голямата част от деня. Това може да се избегне, като се даде минималната необходима доза за контрол на полиурията и не се прилага друга доза, докато пациентът няма период на изразена диуреза. Това показва, че ефектът от предишната доза десмопресин е намалял. Концентрацията на серумния натрий трябва да се проверява 24 часа след започване на лечението с десмопресин. Пациентите се информират за симптомите, които могат да бъдат предизвикани от хипонатриемията. Те включват гадене, повръщане, главоболие, сънливост, а в тежките случаи – гърчове и кома.

✓ Лечението с десмопресин трябва да продължи, докато пациентът има централен безвкусен диабет. Развитието на централния безвкусен диабет показва някои особености – може да се подобри при някои пациенти в старческа възраст с фамилна форма, може да бъде преходен след неврохирургична интервенция (обикновено трансфеноидална) и може да бъде обратим с подходяща терапия при пациенти с инфилтративни заболявания.

Други медикаменти. Лекарства, които могат да намалят диурезата, включват хлорпропамид, карбамазепин, клофибрат, нестероидни против възпалителни средства (НСПВС) и тиазидни диуретици. Хлорпропамид и тиазидните диуретици са полезни при парциални форми на безвкусен диабет с частична секреция на АДХ. Хлорпропамидът повишава хидроосмотичния ефект на АДХ на нивото на бъбречните тубули, но също така може да предизвика значителна антидиуреза при пациенти със средно тежък централен безвкусен диабет. Обичайната доза е 250-500 mg/дневно. Не се прилага при бременни жени и деца, особено с хипопитуитаризъм поради риск от хипогликемия. Парадоксалният ефект на тиазидните диуретици се обяснява с негативния солев баланс, който предизвикват и намаляват гломерулната филтрация, в резултат на което се увеличава реабсорбцията на изоосмотични течности в проксималния нефрон. Най-често се използват салидиуретиците. Прилагат се хидрохлортиазид в дневна доза 50-100 mg и хлортиазид 0,5-1 g дневно. В редки случаи се наблюдава хипокалемия, което налага периодично проследяване на серумния калий и евентуално приемане на калиеви препарати.

Препоръки за лечение на пациент с безвкусен диабет в болнични условия.

Препоръчва се незабавното информиране на ендокриноло-

гичния екип при прием на всеки пациент с централен безвкусен диабет в болница. Лечението и проследяването на пациента се извършва от този екип, според състоянието му.

Подход към пациенти, които могат да приемат течности или се нуждаят от интравенозно инфузионно лечение и могат да приемат DDAVP

1. При пациенти в съзнание, с нормална скала по Глазгоу (GCS), съхранено чувство за жажда и в състояние да пият течности, се препоръчва да им бъде осигурена вода до леглото и прием на десмопресин, по начин предписан и одобрен от ендокринологичния екип.

2. Препоръчва се при пациенти с нормален серумен натрий, при които се налага интравенозна инфузионна терапия, тя да е еквивалентна по вид и обем на ежедневните нужди на пациенти без централен инсипиден диабет. Прилага се заедно с предписаната доза десмопресин.

3. Препоръчва се при пациенти, които се нуждаят от поддържаща интравенозна инфузионна терапия и които приемат обичайната доза десмопресин, серумният натрий да се изследва на всеки 24 часа по време на интравенозните инфузии, за да се избегне развитие на хипонатриемия.

4. Препоръчва се на пациентите, които могат самостоятелно да приемат медикаменти, да приемат десмопресин в предписана доза. По-леките форми на постоперативен безвкусен диабет обикновено са краткотрайни и често е достатъчна единична доза десмопресин. При по-дълготрайно лечение, корекцията на дозата се извършва на базата на количеството отделена урина, серумните нива на електролитите и осмолалитета на урината. При пациенти, изписани с лечение с десмопресин, се препоръчва седмичен мониторинг в продължение на 3-4 седмици, като дозата се коригира в зависимост от тежестта на състоянието. Препоръчва се периодично прекъсване на лечението с цел преценка на възможното възстановяване на функцията на задната хипофиза.

Подход при пациенти с нарушено съзнание или които не могат да контролират собствения прием на течности и лекарства

1. Препоръчва се пациенти, които са с нормални серумни нива на натрий, видът и обемът на инфузираните течности

да са еквивалентни на ежедневните нужди на другите пациенти без централен безвкусен диабет. Едновременно с това, следва да се прилага предписаната доза десмопресин.

2. Препоръчва се редовно мониториране на приема на течности и отделянето на урина, заедно с измерване на серумния натрий, най-малко на 12 часа, докато пациентите сами започнат да контролират приема на течности или са клинично стабилни.

3. Предлага се да се премине към орален или назогастрален път на прием на течности тогава, когато е клинично безопасно (в т. ч. – безопасно преглъщане). С този подход се избягват бързите промени в серумния натрий.

Подход към пациенти, които са в значително увредено състояние, имат интеркурентни заболявания или декомпенсиран централен безвкусен диабет.

1. Оценка на състоянието на водния баланс, наличието или отсъствието на хипернатремия и необходимостта от инфузионна реанимация:

а. Препоръчва се спешна клинична оценка на циркулиращия обем и телесната хидратация; измерване на серумните нива на натрий, калий и оценка на бъбречната функция;

б. Препоръчва се пациентите с хипернатремия да се лекуват като спешно болни и да се наблюдават в болнични структури за интензивно лечение. Пациентите с централен инсулиден диабет може да нямат полиурия при приемането, ако ефективният циркулиращ обем е компрометиран. Пациентите могат да бъдат с намален плазмен обем дори при нормални нива на натрия. Хипернатремията може да бъде класифицирана като лека (натрий 146-149 mmol/L), умерена (натрий 150-159 mmol/L) или тежка (натрий > 160 mmol/L);

в. Препоръчва се при пациенти, които са с намален циркулиращ обем (оценен като кръвно налягане и честота на пулса) да се предприемат мерки за възстановяването му с 0,9% натриев хлорид, преди да започне свободния прием на течности.

2. Мониториране на серумния натрий и отделянето на урина:

а. Препоръчва се измерване на серумния натрий на всеки 4 часа по време на инфузионната реанимация, след което на всеки 12 часа, до клиничното и биохимично стабилизиране на пациента;

б. Предполага се, че голямото количество урина с нисък ос-

молалитет е показател за необходимост от приложение на десмопресин.

3. Избор на заместващи инфузионни разтвори:

а. Препоръчва се оптимизирането на инфузионното лечение да има приоритет, последвано от оценка на необходимостта от приложение на десмопресин;

б. Препоръчва се при пациенти с хипернатремия, видът и обемът на инфузионните разтвори да отразяват стандартните водно-електролитни дневни нужди, съобразени с оценения дефицит на течности и корекция на хипернатремията.

в. Предлага се да се премине към орален или назогастрален път на прием на течности толкова бързо, колкото е клинично безопасно, което предпазва от бързи промени в серумния натрий.

Таблица 7. Съдържание на Na в най-често използваните инфузионни разтвори

5% Sol. Glucose - 0 mmol/L
0,2% Na Cl в 5%Sol. Glucose - 34 mmol/L
0,45% Sol. Na Cl - 77 mmol/L
Sol.Ringer - 130 mmol/L
0,9% Sol. Na Cl - 154 mmol/L

4. Приложение на десмопресин:

а. Препоръчва се лечение с десмопресин, i.v. или i.m. в доза 1–2 µg при пациенти с известен централен безвкусен диабет и прекомерно разреждане на урината, със стриктно наблюдение на клиничния и биохимичен отговор.

б. За да се избегне прекомерно бърза корекция на хипернатремията при комбинацията от интензивна инфузионна рехимизация и антидиуретичното действие на екзогенния вазопресин, се предлага включването на десмопресин да се отложи. Да се назначи, когато се установи отново отделяне на по-големи обеми разреждана урина (100 mOsmol/kg).

5. Избягване на прекомерна корекция на хипернатремията:

а. Препоръчва се при симптоматични пациенти с хипернатремия, която се е развила в рамките на 48 ч. (остра хипернат-

тремия), серумният натрий да се коригира със скорост 5mmol/L през първия час (или докато симптомите се подобрят) и се ограничи до 10 mmol/L за 24 часа.

б. Препоръчва се при пациенти без или с леки симптоми на хипернатремия, серумният натрий да се коригира със скорост, която не надвишава 0,5 mmol /L/h и е ограничена до 10 mmol /L /24 h.

6. Насочване към специалист за наблюдение:

а. Препоръчва се за всички пациенти, които са приети с диагнозата централен безвкусен диабет в болницата да се обсъдят с ендокринологичен екип възможно най-скоро, за да се гарантира оптимална болнична помощ и специализирано проследяване след това.

II. Лечение на нефрогенния безвкусен диабет

Ако етиологията на заболяването е известна, се препоръчва коригиране на основното нарушение (напр. хиперкалцемията) или ако е възможно – преустановяване на употребата на лекарството. Нефрогенната форма на безвкусен диабет, индуцирана от литий е необратима, ако тубулното увреждане е тежко и е налице трайно нарушение на концентрационната способност на бъбреците. Обикновено полиурията не нарушава бъбречната функция. Дори функционалната хидронефроза при вродения нефрогенен безвкусен диабет рядко води до значително увреждане на бъбреците. Единствената индикация за терапия е облекчаване на оплакванията на пациента.

Терапията на полиурията при нефрогенния безвкусен диабет включва следния последователен подход:

✓ Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да спазват диета с ниско съдържание на натрий и на протеини. Намалването на диурезата е право пропорционално на редукцията на натрия и протеините в храната.

✓ При всички пациенти, които имат значителна полиурия, се препоръчват честы уринирания, за да се избегне дилатация и дисфункция на пикочния мехур.

✓ При всички пациенти с неповлияваща се полиурия, въпреки приложението диетичен режим, се препоръчва лечение с тиазидни диуретици (напр. хидрохлоротиазид 25 mg веднъж дневно до обичайна доза от 25 mg два пъти дневно) (клас 1A).

✓ Предлага се добавяне на амилорид, ако количеството на урината е недостатъчно намалено (клас 2B). Лечение с амилорид се препоръчва и за подобряване на състоянието на болни с нефрогенен безвкусен диабет индуциран от литий, особено ако това лечение не може да се преустанови (клас 1B). Трябва да се има предвид, че при болните приемащи литий и на диета с ниско съдържание на натрий, използването на тиазиди и/или амилорид може да повиши плазменото ниво на лития. Следователно, при започване на такова лечение, са необходими честни измервания на серумното ниво на лития и съобразяване на дневната доза литий с резултатите от измерването.

✓ Ако полиурията се запази непроменена, се предлага добавяне на индометацин, ако няма противопоказания за това (клас 2B). Блокерите на простагландиновата синтеза се прилагат при нефрогенен безвкусен диабет, тъй като простагландин E2 модулира ефекта на вазопресина на нивото на бъбречните тубули. Комбинацията от хипонатриева диета и стандартни дози хидрохлоротиазид, амилорид или индометацин могат да снижат полиурията с 50-70%.

✓ При пациенти, които не могат да бъдат лекувани с НСПВС, или които имат персистираща полиурия след добавянето на НСПВС, се предлага опит за лечение с десмопресин във високи дози (клас 2B).

III. Гестационен безвкусен диабет. Единственото ефикасно средство е десмопресин, който е безопасен за майката и детето. Трябва да се има предвид, че по време на бременност нормалните стойности на плазменния осмолалитет и натрий спадат с около 5 mOsm/L. Дозата на десмопресина трябва да е малко по-висока от обичайната при централен инсипиден диабет, за да се поддържат плазмените нива на натрия и осмолалитета в долните граници на нормата. Трябва да се избягва свръхдозирването на парентералните течности по време на раждането, защото тези пациентки не могат да ги екскретират адекватно и има опасност от развитие на водна интоксикация и хипонатремия. Лечението се прекратява при отзвучаване на безвкусния диабет, т.е. 1-2 седмици след раждането. Десмопресинът се екскретира в малко количество в млякото. Тъй като абсорбцията през гастроинтестиналния

тракт е слаба, медикаментът не оказва влияние върху водния баланс на детето.

IV. Дипсогенен безвкусен диабет. Първична полидипсия. Няма доказателства за сигурен ефект на фармакологични средства, които да ограничат приема на вода при болни с психогенна полидипсия или дипсогенен безвкусен диабет. Прилагат се мерки за ограничаване на хипонатремията: балансирана диета, ограничаване на храна, предизвикваща сухота в устата и повишена жажда, често мерене на теглото за установяване задръжка на течности, обучение на болните. Съветите към здравите хора за ползата от „пиене на много вода“ трябва внимателно да се премислят. Хлорпропамидът е без ефект. Съобщава се за намаление на жаждата с някои медикаменти: фенитоин, бупропион, пропранолол (потиска ренин-ангиотензиновата система). Приемането на малки дози десмопресин вечер преди лягане може да намали никтурията. Освен това, спадането на плазмения осмолалитет потиска жаждата преди да е настъпила значителна задръжка на течности. Няма опасност от водна интоксикация, тъй като приемът на вода е намален през нощта.

Дисфункция на осморецепторите. Основно значение има обучението на болните. Те трябва да се окуражават да приемат повече вода. Регулярното пиене на вода в зависимост от промените в хидратацията (преценени чрез измерване на

Библиография:

1. **Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, Prokop LJ, Katznelson L, Murad MH.** Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4003-14.
2. **Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hagiwara D.** Central diabetes insipidus. *Nagoya J Med Sci.* 2016 Dec;78(4):349-358.
3. **Baldeweg SE, Ball S, Brooke A, Gleeson HK, Levy MJ, Prentice M, Wass J; Society for Endocrinology Clinical Committee.** SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY CLINICAL GUIDANCE: Inpatient management of cranial diabetes insipidus. *Endocr Connect.* 2018 Jul;7(7):G8-G11.
4. **Barker FG 2nd, Klibanski A, Swearingen B.** Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4709-19.
5. **Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Paniagua AE, Lucas T, Pavón I, Cabezas-Agrícola JM, Casanueva FF, Marazuela M.** Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. *Pituitary.* 2013 Mar;16(1):101-8.
6. **Bichet DG, Section Editor: Richard H Sterns, Deputy Editor: John P Forman, MD, MSc.** Clinical manifestations and causes of central diabetes insipidus; Uptodate.com. *Literature review current through:* Jun 2019. | This topic last updated: Oct 19, 2017.
7. **Bichet DG, Section Editor: Richard H Sterns, Deputy Editor: John P Forman.** Clinical manifestations and causes of nephrogenic diabetes insipidus; Uptodate.com. *Literature review current through:* Jun 2019. | This topic last updated: Oct 04, 2018.
8. **Bichet DG, Section Editors: Richard H Sterns, Tej K Mattoo, Deputy Editor: John P Forman.** Treatment of nephrogenic diabetes insipidus; Uptodate.com. *Literature review current through:* Jun 2019. | This topic last updated: Jul 11, 2017.
9. **Bidlingmaier M, Friedrich N, Emery RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, Körner A, Obermayer-Pietsch B, Hübener C, Dahlgren J, Frystyk J, Pfeiffer AF, Doering A, Bielhuby M, Wallaschofski H, Arafat AM.** Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1712-21.
10. **Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L.** Management of pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 13. pii: S1521-690X(19)30011-9. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.002. [Epub ahead of print]
11. **Bollerslev J, Heck A, Olarescu NC.** MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Individualized Management of Acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2019 May 1. pii: EJE-19-0124. R1. doi: 10.1530/EJE-19-0124. [Epub ahead of print]
12. **Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ.** Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710. Epub 2016 Jan 13.
13. **Buurman H, Saeger W.** Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):753-8.
14. **Capatina C, Wass JA.** 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly. *J Endocrinol.* 2015 Aug;226(2):T141-60. doi: 10.1530/JOE-15-0109. Epub 2015 Jul 1.

15. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Aug;65(2):265-73.
16. Cheng V, Faiman C, Kennedy L, Khoury F, Hatipoglu B, Weil R, Hamrahian A. Pregnancy and acromegaly: a review. *Pituitary*. 2012 Mar;15(1):59-63.
17. Christ-Crain M. EJE Prize 2019 - New diagnostic approaches for patients with polyuria-polydipsia syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2019 May 1. pii: EJE-19-0163.R1. doi: 10.1530/EJE-19-0163. [Epub ahead of print]
18. Chung TT, Koch CA, Monson JP. Hypopituitarism. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2018 Jul 25.
19. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem*. 2011 Apr;57(4):555-9. doi: 10.1373/clinchem.2010.150631. Epub 2011 Feb 1.
20. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*. 2016 Jun;19(3):235-47.
21. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M; Pasireotide C2305 Study Group. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):791-9. doi: 10.1210/jc.2013-2480.
22. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2008 Dec;15(4):905-15. doi: 10.1677/ERC-08-0181.
23. Daly AF, Castermans E, Oudijk L, Guitelman MA, Beckers P, Potorac I, Neggers SJMM, Sacre N, van der Lely AJ, Bours V, de Herder WW, Beckers A. Pheochromocytomas and pituitary adenomas in three patients with MAX exon deletions. *Endocr Relat Cancer*. 2018 May;25(5):L37-L42. doi: 10.1530/ERC-18-0065. Epub 2018 Mar 13.
24. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jan;93(1):61-7.
25. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, Rossi A, Maghnie M. Diabetes insipidus—diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(2):69-84. doi: 10.1159/000336333.
26. Elenkova A, Genov N, Abadzhieva Z, Kirilov G, Vasilev V, Kalinov K, Zacharieva S. Macroprolactinemia in patients with prolactinomas: prevalence and clinical significance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Apr;121(4):201-5. doi: 10.1055/s-0032-1333232. Epub 2013 Apr 17.
27. Elenkova A, Shabani R, Kalinov K, Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jul;167(1):17-25. doi: 10.1530/EJE-12-0121.
28. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Adult Growth Hormone Deficiency Clinical Management. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2017 Mar 24.
29. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):3888-3921.

30. **Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML; Endocrine Society.** Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):894-904. doi: 10.1210/jc.2010-1048.
31. **Galland F, Vantyghem MC, Cazabat L, Boulin A, Cotton F, Bonneville JF, Jouanneau E, Vidal-Trécan G, Chanson P.** Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 Jul;76(3):191-200. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.004.
32. **Gasco V, Caputo M, Lanfranco F, Ghigo E, Grottoli S.** Management of GH treatment in adult GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb;31(1):13-24. doi: 10.1016/j.beem.2017.03.001.
33. **Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, De Marinis L, De Menis E, Degli Uberti E, Giorgino F, Grottoli S, Lania AG, Maffei P, Pivonello R, Ghigo E.** Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017 Jun;40(6):577-589. doi: 10.1007/s40618-017-0614-1.
34. **Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group.** A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3141-8. doi: 10.1210/jc.2009-2670.
35. **Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S.** Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One.* 2012;7(5):e36411. doi: 10.1371/journal.pone.0036411.
36. **Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD.** A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008 Aug;159(2):89-95. doi: 10.1530/EJE-08-0267. Epub 2008 Jun 4.
37. **Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Giese S.** Pituitary adenomas. *Nervenarzt.* 2019 Jun;90(6):568-577. doi: 10.1007/s00115-019-0708-4.
38. **Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JA, Trainer PJ; UK Acromegaly Register Study Group (UKAR-3).** Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Nov;79(5):689-99. doi: 10.1111/cen.12207.
39. **Huang W, Molitch ME.** Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary.* 2018 Apr;21(2):162-167. doi: 10.1007/s11102-017-0856-0.
40. **Huang W, Molitch ME.** Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):569-581. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.004.
41. **Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement.** Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014 Dec; 24(12):1670-751.
42. **Karavitaki N, Ansorge O, Wass JA.** Silent corticotroph adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Nov;51(8):1314-8.
43. **Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society.** Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
44. **Lamas C, del Pozo C, Villabona C; Neuroendocrinology Group of the SEEN.** Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery. *Endocrinol Nutr.* 2014 Apr;61(4):e15-24. doi: 10.1016/j.endonu.2014.01.005.
45. **Lee CC, Vance ML, Xu Z, Yen CP, Schlesinger D, Dodson B, Sheehan J.** Stereotactic radiosurgery for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1273-81. doi:

- 10.1210/jc.2013-3743.
46. **Levy M, Prentice M, Wass J.** Diabetes insipidus. *BMJ*. 2019 Feb 28;364:l321. doi: 10.1136/bmj.l321.
47. **Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, Chabre O, François P, Bertherat J, Cortet-Rudelli C, Chanson P;** French Acromegaly Registry Group. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2017 May;176(5):645-655. doi: 10.1530/EJE-16-1064.
48. **Maiter D.** Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42-50. doi: 10.1159/000495775.
49. **Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JA, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A.** A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):552-561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.
50. **Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society.** Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
51. **Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A.** A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013 Sep;16(3):294-302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x.
52. **Melmed S.** Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 May;7(5):257-66. doi: 10.1038/nrendo.2011.40.
53. **Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML;** Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May;91(5):1621-34. Epub 2006 Apr 24.
54. **Molitch ME.** Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):151-71, xi. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.011.
55. **Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM.** The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
56. **Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E, Lteif AN, Natt N, Murad MH.** ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):427-34. doi: 10.1210/jc.2015-1700.
57. **Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A.** Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017;20(1):46-62. doi: 10.1007/s11102-017-0797-7.
58. **Prete A, Corsello SM, Salvatori R.** Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017 Mar;8(3):33-48. doi: 10.1177/2042018816687240.
59. **Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G.** Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 14;14(22):3484-9.
60. **Rostomyan L, Beckers A.** Screening for genetic causes of growth hormone hypersecretion. *Growth Horm IGF Res*. 2016 Oct - Dec;30-31:52-57. doi: 10.1016/j.ghir.2016.10.004.

61. **Sandret L, Maison P, Chanson P.** Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1327-35. doi: 10.1210/jc.2010-2443.
62. **Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, Pedroncelli AM, Fleseriu M.** Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine.* 2016 Jul;53(1):210-9. doi: 10.1007/s12020-016-0895-8.
63. **Silva PPB, Amlashi FG, Yu EW, Pulaski-Liebert KJ, Gerweck AV, Fazeli PK, Lawson E, Nachtigall LB, Biller BMK, Miller KK, Klibanski A, Boussein M, Tritos NA.** Bone microarchitecture and estimated bone strength in men with active acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2017 Nov;177(5):409-420. doi: 10.1530/EJE-17-0468.
64. **Snyder PJ, Section Editor: David S Cooper; Deputy Editor: Kathryn A Martin, MD.** Causes of hyperprolactinemia; Management of hyperprolactinemia; *Uptodate.com.* Last updated: Feb 20, 2019.
65. **Vandeva S, Elenkova A, Natchev E, Kirilov G, Tcharaktchiev D, Yaneva M, Kalinov K, Marinov M, Hristozov K, Kamenov Z, Orbetzova M, Gerenova J, Tsinlikov I, Zacharieva S.** 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.* 2015 Jan;123(1):66-71. doi: 10.1055/s-0034-1389987.
66. **Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M.** Functioning Pituitary Adenomas - Current Treatment Options and Emerging Medical Therapies. *Eur Endocrinol.* 2019 Apr;15(1):30-40. doi: 10.17925/EE.2019.15.1.30.
67. **Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, Casulari LA, Cunha Neto MBC, Czepielewski MA, Duarte FHG, Faria MDS, Gadelha MR, Garmes HM, Glezer A, Gurgel MH, Jallad RS, Martins M, Miranda PAC, Montenegro RM, Musolino NRC, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Júnior A, Silva CMS, Viaceli C, Bronstein MD.** Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Mar-Apr;62(2):236-263. doi: 10.20945/2359-3997000000032.
68. **Vroonen L, Daly AF, Beckers A.** Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):20-27. doi: 10.1159/000497746. Epub 2019 Feb 7.
69. **Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M.** Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly – meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2014 Feb 14;9(2):e88787. doi: 10.1371/journal.pone.0088787. eCollection 2014.
70. **Yuen KC, Cook DM, Sahasranam P, Patel P, Ghods DE, Shahinian HK, Friedman TC.** Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Aug;69(2):292-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03201.x. Epub 2008 Jan 25.

ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ХИПОФИЗАТА СА РАЗРАБОТЕНИ ОТ:

Проф. Д-р Сабина Захариева, гмн

Изпълнителен Директор на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Катедра по ендокринология, МУ, София

Доц. Д-р Атанаска Еленкова, гм

Началник Първа клиника по ендокринология и болести
на обмяната, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Катедра по ендокринология, МУ, София

Проф. Д-р Жулиета Геренова, гмн

УМБАЛ „Проф. Киркович“, Медицински факултет,
Тракийски Университет, Стара Загора

Д-р Силвия Въндева, гм

Гл. Асистент, Първа клиника по ендокринология и болести
на обмяната, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Катедра по ендокринология, МУ, София

Д-р Емил Начев,

Началник МЦ „Акад. Иван Пенчев“
Катедра по ендокринология, МУ, София

Д-р Ивайла Узункова

Асистент, Първа клиника по ендокринология и болести
на обмяната, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Катедра по ендокринология, МУ, София

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



**КООРДИНАТОР И ОРГАНИЗАТОР
на работата по Препоръки
за добра клинична практика при заболявания
на хипофизата:**

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки
Председател на Българско дружество по ендокринология (БДЕ)