

Фармакоикономически аспекти на терапията на хипофизните тумори

Днес изборът на терапия често се определя и от финансовите възможности; поради това терапевтичните решения, базирани на сигурност и ефективност на медикаментите, изискват и финансов анализ. В този обзор ще бъде обсъдена ценовата ефективност на терапията на пациенти с активни хипофизни аденоми, основно аденоми, секретирателен растежен хормон, адренорикотропен хормон, тиреоид-стимулиращ хормон, пролактиноми и хипофизни инциденталомии.

При пациенти с акромегалия терапията с ланреотид е по-евтина за здравните институции и по-удобна за лекарите и пациентите поради възможността за самостоятелно поставяне на инжекциите, нисък тромботичен риск и възможност за по-дълги интервали между инжекциите при ефективност, съпоставима с тази на октреотид. Пациентите с пролактиноми трябва да бъдат лекувани с новите допаминови антагонисти – каберголин или квинаголид, но бромокриптинът остава по-евтина алтернатива със сходна ефективност.

Не съществуват прости методи и алгоритми, но екстракцията на максималната стойност от инвестицията в терапия е от съществено значение.

Разпространението на хипофизните тумори е около 17% в общата популация по данни на анатомични проучвания (аутопсионни и образни)¹. Кръстосано популационно проучване, включващо 81 149 души, показва честота на диагностицирани хипофизни аденоми 77.6 случая на 100 000 души². Подобни резултати са получени и в популационно проучване, проведено в Малта – честота на хипофизните тумори 75.67 на 100 000 души³. Клиничната значимост на хипофизните аденоми зависи от размера, разположението им, хормоналната хипер- или хипосекреция, засягането на зрението. Потенциалните им сериозни последствия изискват прецизна и навременна диагностика, базирана на физикални, лабораторни и образни изследвания.

Пациентите с хипофизен аденом най-често се нуждаят от лечение на хормонални или зрителни нарушения. Хипофизните аденоми са свързани със свръхпродукция на хормони, което води до развитие на хиперпролактинемия, акромегалия, болест на Кушинг. Терапия на избор при акромегалията и болестта на Кушинг е хирургичната резекция с трансфеноидален достъп. Лъчетерапията на хипофизните тумори също е терапевтична възможност за случаите, при които другите методи на лечение са неефек-

тивни. Терапевтичното решение се взема въз основа на индивидуалния статус на всеки пациент. Днес изборът на терапия обаче често зависи и от финансовите възможности, поради което терапевтичните решения, базирани на сигурност и ефективност на медикаментите, изискват и финансов анализ. В този обзор ще бъде обсъдена ценовата ефективност на терапията на пациенти с активни хипофизни аденоми, основно аденоми, секретирателен растежен хормон, адренорикотропен хормон, тиреоид-стимулиращ хормон, пролактиноми и хипофизни инциденталомии.

Хипофизни аденоми, секретирателен растежен хормон

Акромегалията е рядка болест, която се характеризира с повишена секреция на растежен хормон. При около 99% от случаите болестта се дължи на доброкачествен, бавно прогресиращ хипофизен аденом, продуциращ растежен хормон. Годишната честота на акромегалията е 3.3 случая на 1 милион. В световен мащаб от нея са засегнати около 60 милиона души. Въпреки че честотата на болестта не е много висока, цената на доживотната терапия на

акромегалията и съпътстващите я заболявания е значителна⁴⁻⁶. Поради бавното си и незабележимо начало, болестта обикновено се диагностицира със закъснение – около 7–10 години след появата на първите симптоми⁷. Има хроничен и инвалидизиращ характер. Нелекувана, акромегалията понижава продължителността на живота с около 10 години. Най-честата причина за смъртта е сърдечна недостатъчност^{8, 9}. Трябва да се отбележи, че понижението на нивото на растежния хормон и инсулино-подобния растежен фактор 1 (IGF-1) може да понижи смъртността при пациентите с акромегалия до тази в общата популация⁴. Качеството на живот на пациентите е по-ниско не само поради терапията, но и поради промените във вида на пациента, които не могат да бъдат повлияни от терапията.

Акромегалията се съпътства от много други нарушения. Нарушен глюкозен толеранс се наблюдава при 16–46% от пациентите. Честотата на захарния диабет е висока и възлиза на 19–56% от случаите на акромегалия. Чести са сърдечно-съдовите нарушения – артериална хипертония, аритмия и концентрична двукамерна хипертрофия. В момента на диагностицирането на акромегалията артропатия се установява при 70% от пациентите. Сънната апнея, най-често обструктивна, е допълнително нарушение при тези пациенти^{4, 10}.

Изборът на терапевтична стратегия също трябва да бъде индивидуализиран спрямо нуждите на конкретния пациент. Съществуват няколко терапевтични възможности – хирургична интервенция, лъчева терапия, медикаментозна терапия със соматостатинови аналози, рецепторни антагонисти на растежния хормон и допаминови агонисти, които могат да се използват в монотерапия или в комбинация^{4, 9}. Целта на медикаментозната терапия е постигане на средно ниво на растежния хормон <2.5 ng/ml, ниво на растежния хормон <1 ng/ml по време на орален тест за глюкозен толеранс и нормализиране на нивото на IGF-1 за възрастта и пола на пациента. При терапия с пегвисомант като биохимичен маркер на болестта се използва само IGF-1^{11, 12}.

Медикаментозна терапия на акромегалията

Медикаментозната терапия има важна роля в контрола на акромегалията и е индицирана като терапия на първа линия при пациенти, които предпочитат да приемат медикаменти, при такива, при които хирургичната интервенция е противопоказана, и при пациенти на много висока възраст. Като терапия на втора линия, медикаментозната терапия може да бъде приложена след неуспешна хирургична интервенция и след лъчетерапия до изява на терапевтичния ефект^{12, 13}.

Plöckinger отбелязва, че критериите за назначаване на медикаментозна терапия, освен повишените биологични маркери на болестта, трябва да включват и клиничната активност на акромегалията и субективната болестна активност при индивидуалния пациент съобразно резултатите от въпросника AcroQOL (AcroQOL е въпросник, разработен за оценка на качеството на живота на пациенти с акромегалия)^{9, 12}.

Основните медикаменти, използвани за контрол на болестта, са соматостатиновите аналози. Настоящите препоръки за терапия на акромегалия включват използване на соматостатинови аналози при пациенти, при които е невъзможно извършването на хирургична интервенция, или с неуспешна хирургична интервенция, след която не е постигнат биохимичен контрол на болестта, преди хирургична интервенция при наличие на тежки коморбидни състояния (преинтервенционалната терапия е все още обект на дискусии) и при пациенти след лъчева терапия, докато настъпи удовлетворителен ефект от нея^{6, 12-14}.

Одобрени са два медикамента със забавено освобождаване – ланреотид (Somatuline AUTOGEL® 60, 90, 120 mg) и октреотид (Sandostatin LAR® 10, 20, 30 mg)¹⁵. Много проучвания сравняват тези два медикамента. И ланреотид, и октреотид имат постигнат биохимичен контрол на акромегалията в около 40–60% от случаите¹²⁻¹⁴. И двата медикамента са добре поносими, облекчават симптоматиката и ефективно редуцират размера на тумора с поне 29% при около 75% от пациентите с акромегалия^{13, 14, 16}. Въпреки това индивидуалните резултати от терапията са непредвидими.

Много симптоми на акромегалията, като главоболите, хиперхидроза, сънна апнея, ставни болки и карпалотунелен синдром, могат да бъдат облекчени при прием на соматостатинови аналози¹². Смъртността се понижава поради благоприятните ефекти на терапията върху сърдечно-съдовата система, бъбречната структура и функция. Качеството на живота обаче не се променя, дори при биохимичен контрол на болестта⁹.

Ланреотид и октреотид са синтетични аналози на соматостатина, които се свързват с висок афинитет към рецепторите SST2 и SST5^{6, 12, 15}. Поради локализацията на соматостатиновите рецептори не само в хипофизата, но и в гастроинтестиналния тракт и панкреаса, при терапия със соматостатинови аналози се наблюдават и следните странични ефекти: гадене/повръщане, холелитиаза, абдоминален дискомфорт, диария, нарушен глюкозен толеранс, локални реакции на мястото на инжектиране – оток, еритем; локалните странични реакции могат да бъдат предотвратени чрез темпериране на инжекционния разтвор преди приложение^{9, 12, 13, 16}.

Полуживотът на соматостатина е около 2 минути, поради което той няма терапевтично приложение

ние. Соматостатиновите аналози имат значително по-дълъг полуживот – до 2 часа. Sandostatin LAR® и Somatuline AUTOGEL®, благодарение на по-дългия си полуживот и бавното освобождаване, гарантират супресиращи серумни концентрации от 4 до 8 седмици¹². Фармакокинетични проучвания с ланреотид показват стабилен линеен профил на освобождаване след инжектиране на депо формула. Средната абсолютна бионаличност е около 70% за всички различни дози.

При повишение на дозата на ланреотид (60, 90 и 120 mg) се наблюдава и повишение на серумните концентрации на ланреотид. След единична доза Somatuline AUTOGEL® 120 mg ефективна серумна концентрация на медикамента е наблюдавана в продължение на 56 дни след инжектирането; това е потвърдено в множество проучвания^{6, 15, 17-22}. Наскоро Администрацията по храните и лекарствата в САЩ одобри удължени интервали за дозиране на ланреотид и медикаментът може да се прилага веднъж на всеки 4–8 седмици⁶. Октреотид има фармакодинамични особености, които не позволяват удължение на дозовите интервали и FDA препоръчва той да се прилага веднъж на 4 седмици²³.

Фармакоикономика на терапията на акромегалията

Публикация от 2006 г. описва детайлно цената на терапията на един пациент с акромегалия, включително ортопедичната и стоматологичната терапия. Общата цена на терапията от диагнозата до края на 25-годишното проследяване възлиза на около 1 милион долара⁸. В Бразилия е проведено проучване, сравняващо цената на терапията с ланреотид и октреотид – Somatuline LA® и Sandostatin LAR®. Somatuline AUTOGEL® не е бил наличен в Бразилия през 2008 г.²⁴ Marko et al. калкулират годишната цена на терапията със соматостатини при средна доза ланреотид 103 mg/4 седмици и 24 mg/4 седмици. Годишната цена на терапията с ланреотид и октреотид възлиза съответно на 41 216 и 43 526 долара. Somatuline AUTOGEL® е по-евтин при сходна ефективност (около 60%). Авторите заключават, че болестта се диагностира средно на 40-годишна възраст и ако бъде лекувана успешно, не понижава продължителността на живота на пациента. При средна продължителност на живота в САЩ 78 години (2010 г.) средната продължителност на терапията на един пациент е 38 години, а цената ѝ за този период възлиза на 1 578 567 долара за ланреотид и 1 667 052 долара за октреотид⁹.

Както вече бе посочено, ланреотид и октреотид са много подобни медикаменти; те се разли-

чават само по две важни характеристики – начина на приложение и възможността за удължаване на междудозовия интервал за ланреотид. Somatuline AUTOGEL® е медикамент, който се продава в спринцовки с малък обем течност (0.3–0.5 ml) за подкожно приложение^{15, 16}.

Adelman et al. представиха резултатите от проучване, сравняващо терапията с ланреотид и октреотид, проведена от медицински сестри от Европа и САЩ. Всички оценки са извършени по десетобална система. Най-важните аспекти на медикаментозната терапия според сестрите са: сигурност, че пациентът получава пълната доза (9.5), висока ефективност на медикамента (9.4), сигурност (9.4), нисък риск за тромбоза (8.8) и конвенционална подготовка на инжекционния препарат (8.8). Somatuline AUTOGEL® е в прозрачна опаковка и позволява контрол на дозата. 70% от сестрите смятат за удобна автоматичната игла на спринцовката. В предходните 3 години преди провеждането на проучването 69% от сестрите са имали опит или са чули за случаи на тромбоза при терапия със соматостатинови агонисти; 99% (440/443) от случаите са настъпили при приложение на октреотид. Времето на подготовка на разтвора и времето на приложението му са съответно 1 минута и 5 и 5.5 минути за ланреотид и октреотид²³. По-ниският тромботичен риск и по-краткото време за приготвяне на медикамента са предимства на Somatuline AUTOGEL®.

Изследвайки тромботичния риск в по-ранно проучване, Marty et al. сравняват цената на приложение на Somatuline AUTOGEL® и Sandostatin LAR® във Франция, Германия и Великобритания. По време на проучването не са наблюдавани тромботични инциденти при приложение на ланреотид, докато честотата им е 2.5% при октреотид. Авторите калкулират цената на успешната инжекция за двата медикамента в различни дози. Somatuline AUTOGEL® е по-евтин от Sandostatin LAR® с 13–45 евро, 52–108 евро и 127–151 евро съответно във Франция, Германия и Великобритания. Във Франция двата медикамента са на една и съща цена, в Германия и Великобритания ланреотид е по-евтин. За сравнение на цените на терапиите, британските паунди са конвертирани в евро по съответните обменни курсове към периода на изследването. Годишната цена на терапията за един пациент е изчислена за Somatuline AUTOGEL® 90 mg и Sandostatin LAR® 20 mg: 356.4 евро, 929.5 евро и 1457.5 евро, съответно за Франция, Германия и Великобритания. Умножени по броя на лекуваните пациенти с акромегалия във всяка страна, тези цифри дават годишната стойност на терапията за здравните системи – съответно 948 236 евро, 3 176 618 евро и 3 645 213 евро за Франция, Германия и Великобритания¹⁵.

За разлика от октреотид, който е предназначен за мускулно приложение, ланреотид е предназначен за самостоятелно приложение¹². Около 40% от пациентите на терапия със соматостатинови аналози изявяват желание да поставят самостоятелно инжекциите си или с помощта на партньора си^{6, 13}. Сравнена е ефективността и сигурността на самостоятелната терапия и на терапията, проведена от специалист, и не са установени сигнификантни разлики^{13, 25}. Фабрично приготвената спринцовка позволява на всички пациенти и техните партньори, които желаят самостоятелна терапия, да поставят правилно инжекцията след обучение от специалист^{16, 25}. След края на проучването 88% от пациентите предпочитат да продължат самостоятелното приложение на медикамента. Най-важните предимства на тази форма на терапия са спестяване на време, липса на необходимост от пътуване до болницата и по-голяма независимост на пациента^{13, 25}. От икономическа гледна точка порядното посещение на клиниката от пациентите може да спести 65 евро за инжекция (данни от Швеция, 2012)²⁵; индиректните разходи също се редуцират. Пациентите не трябва да влагат време и пари, за да посетят болницата. Понастоящем собственото приложение на Somatuline AUTOGEL® е одобрено в повечето европейски страни¹⁶.

Фармакодинамиката на ланреотид позволява удължение на дозовия интервал до 8 седмици. Abrams et al. отбелязват възможност за понижаване на стойността на терапията на пациентите с акромегалия. Авторите удължават интервалите между дозите на ланреотид при пациентите с контролирана болест до 6 седмици. Това води до ефективност на терапията при 78% от пациентите, въпреки че седмичната доза е понижена. Годишната цена на терапията също се понижава. Дори при поддържане на седмичната доза (режимът 60 mg за 4 седмици е заменен с режим 90 mg за 6 седмици), годишната стойност на терапията се понижава от 11 316 до 9024²². В проучване на Plöckinger режимът на Sandostatin LAR® 10, 20, 30 mg веднъж на 4 седмици е заменен с режим Somatuline AUTOGEL® 120 mg на всеки 8, 6 и 4 седмици. Не са наблюдавани сигнификантни разлики в нивата на растежния хормон и IGF-1 между медикаментите. Хормонален контрол е постигнат при 63.6% от пациентите с интервали между дозите 8 и 6 седмици.

Почти 50% от пациентите с добър контрол са получавали медикаментите с междудозов период над 4 седмици. По-дългият междудозов интервал насочва предпочитанията на пациентите и лекарите към ланреотид. 71% от пациентите на терапия с ланреотид на всеки 8 седмици декларират, че ще използват този режим и в бъдеще. В групата с междудозов интервал 6 седмици предпочитанията към ланреотид и октрео-

тид са съответно 54.5% към 9.1%. Пациентите избират между ланреотид и октреотид в отношение 57.1% vs. 14.3% при междудозов интервал 8 седмици, 63.3% vs. 18.2% при интервал 6 седмици и 11.8 vs. 41.2% при интервал между дозите 4 седмици¹². Carmichael et al. отбелязват, че при пациентите, които постигат контрол, интервалът на дозиране с ланреотид в максимална доза 120 mg може да бъде удължен до 6–8 седмици. Ефективността на терапията е сходна във всяка от групите¹⁶. Резултатите от ретроспективната фаза на проучването Lanro бяха публикувани през 2012 г.²⁶ Проучването Lanro е неинтервенционално, изследващо приложението на соматостатинови аналози в Полша. Решенията за промяна на терапията (смяна на медикаменти, дози и интервали на дозиране) не са посочени в протокола на проучването, те зависят само от лекарите. Резултатите от проучването показват, че ланреотид е прилаган при среден интервал на дозиране 5 седмици, а октреотид – 4 седмици. Средната месечна цена на терапията с ланреотид и октреотид (в различни дози и интервали на дозиране) е съответно 987.95 и 1479.23 евро, а годишната цена – съответно 11 855.40 и 17 750.78 евро. Терапията с ланреотид позволява спестяване на 5895.38 евро годишно²⁶.

В обобщение, терапията с ланреотид е по-евтина за здравните системи и по-удобна за лекарите и пациентите поради възможността за самостоятелно приложение, по-нисък тромботичен риск и възможност за по-дълги междудозови интервали при сходна ефективност с октреотид.

Пегвисомант (Somavert®) е единственият антагонист на рецепторите за растежния хормон, който е наличен за лечение на акромегалията. Неговият механизъм на действие се състои в конкуренция с растежния хормон за рецептора, като свързването на пегвисомант с рецептора не води до активиране на последния. Терапията с пегвисомант води до понижаване на нивото на IGF-1, но повишава нивото на растежния хормон. Поради това за оценка на ефективността на терапията се използва само нивото на IGF-1^{9, 27–29}.

Пегвисомант се прилага подкожно в доза 20 mg дневно в монотерапия. Медикаментът има висока ефективност по отношение на нормализирането на серумното ниво на IGF-1 – 90–97%^{9, 12, 13, 28}. Поради високата му цена обаче (68 438 долара годишно), е индициран като последна терапевтична възможност, след неуспех на останалите терапевтични подходи. Приложението на пегвисомант в комбинация със соматостатинов агонист позволява понижаване на седмичната му доза до 60 mg веднъж седмично, но цената на терапията с ланреотид 120 mg веднъж на 4 седмици и пегвисомант 60 mg веднъж седмично остава висока (67 189 долара годишно)^{9, 12, 27, 28, 30}.

Повишението на нивата на трансаминазите е значима странична реакция при терапия с пегвисомант, наблюдавана при повече от 10% от пациентите. Други странични реакции са главоболие, световъртеж, тремор, диария, гадене, болка на инжекционното място. Пегвисомант не редуцира обема на тумора^{12, 14, 27-29}.

Допаминовите агонисти са първите медикаменти, използвани в терапията на акромегалията. Пероралното им приложение и ниската им цена са важни предимства^{12, 13}.

Бромокриптин – допаминов агонист от първо поколение, не е ефективен в монотерапия – с него се постига контрол на болестта само при 10% от случаите^{9, 14}. Допаминови агонисти от второ поколение са каберголин и квиноголид. Те имат по-дълъг полуживот и по-малко странични ефекти от бромокриптин. Съвременните ръководства препоръчват използването само на каберголин за терапия на акромегалия. Ефективността му, изследвана в множество проучвания, варира между 10 и 40%^{9, 12, 14}.

Днес приложението на допаминови агонисти е ограничено само до случаите, в които пациентите предпочитат перорална терапия, след хирургична интервенция в случаите, при които повишените нива на растежен хормон и IGF-1 се съпътстват и от пролактинемия, и като допълнение към терапията със соматостатинови аналози след неуспех на други терапевтични режими. Комбинираната терапия с допаминов агонист и соматостатинов аналог води до нормализиране на нивата на растежния хормон и IGF-1 при около 50% от пациентите^{9, 14}.

Поради блокадата на рецептора за растежния хормон от допаминовите агонисти, серумното ниво на растежния хормон се повишава. Терапевтичната ефективност на допаминовите агонисти се оценява само чрез нивото на IGF-1¹².

Най-честите странични ефекти на допаминовите агонисти са гадене/повръщане, главоболие, световъртеж, астения, диария, вазоспазъм, едем и нарушение на съня^{9, 12}.

Други хипофизни аденоми

И някои други типове хипофизни аденоми, секретират пролактин, адренкортикотропин (АКТХ) или тиреоид-стимулиращ хормон (ТСХ), се повлияват добре от медикаментозна терапия.

Хипофизни аденоми, секретират пролактин

Пролактиномите са доброкачествени хипофизни тумори, произлизащи от лакотрофните клетки на предния дял на хипофизата; представляват около 40% от всички хипофизни аденоми. Секретцията на пролак-

тином е отговорна за много клинични симптоми при жени – стерилност, менструални нарушения, понижено либидо, вагинална сухота, и при мъже – сексуални нарушения, галакторея и стерилитет. Така нареченият „масов ефект“ се проявява при тумори с големи размери, които притискат околните структури, което води до главоболие и зрителни нарушения^{31, 32}. Медикаментозната терапия се смята за терапия на първа линия на пролактиномите³³. Терапевтичните опции включват наблюдение, хирургична интервенция с трансфеноидален или транскраниален достъп или лъчева терапия. Секретцията на пролактин се инхибира от допамина чрез допаминовия D2-рецептор, поради което терапията с допаминови агонисти обикновено води до нормализиране на нивото на пролактин³¹. На пазара от 28 години, тези медикаменти в повечето случаи не само понижават серумната концентрация на пролактин, но и възстановяват гонадните функции и понижават размера на тумора. Първият медикамент от тази група – бромокриптин, е сред най-подробно проучените и описани медикаменти. Бяха разработени и други представители на групата с по-дълъг полуживот, като каберголин, перголид и квиноголид (последните два не са налични във всички страни)³². Въпреки че новите допаминови агонисти са по-скъпи, те имат по-висока ефективност и значително по-ниска честота на страничните ефекти и поради това се предпочитат пред бромокриптин в терапията на пролактиномите³⁴⁻³⁶.

Наскоро публикуван системен обзор и мета-анализ на рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи терапията с каберголин и бромокриптин, показва, че каберголин по-често води до нормализиране на нивото на пролактин и на менструацията при по-малко странични ефекти, като гадене и повръщане, а така също и до редукция на размерите на тумора в сравнение с бромокриптин³⁷. Gillam et al. наблюдават нормализиране на нивото на пролактин при 70–80% от пациентите на терапия с бромокриптин в сравнение с 80–90% на терапия с каберголин и 70–100% на терапия с квиноголид³¹. Наблюдавано е и сигнификантно понижаване на риска за рекурентно развитие на болестта след терапия с каберголин в сравнение с бромокриптин.

Резистентността към бромокриптин е по-висока от тази към каберголин, като 85% от пациентите, резистентни към бромокриптин, отговарят на терапията с каберголин или квиноголид с понижаване на нивото на пролактин^{35, 39}. Описани са обаче и няколко случая на пациенти, резистентни към каберголин, които отговарят на терапията с бромокриптин във висока доза. Въпреки че новите допаминови агонисти, като каберголин и квиноголид, се предпочитат пред бромокриптин за терапията на пролактиномите – най-

вече заради по-добрата им поносимост и по-високата им ефективност, терапията с бромокриптин е сигурна, относително евтина и добре поносима алтернатива⁴⁰. Ако въпросът за цената на терапията е от ключово значение, може да се има предвид бромокриптин, особено когато е необходима високодозова терапия за постигане на нормално ниво на пролактин. Има съобщения, че високодозовата терапия с каберголин може да доведе до нарушения на сърдечните клапи; такива ефекти не са наблюдавани при бромокриптин⁴¹.

В заключение, съвременните допаминови агонисти обикновено се предпочитат в терапията на хипофизните аденоми, секретират пролактин, но терапията с бромокриптин остава по-евтина и ефективна алтернатива в случаите, когато цената на терапията е от ключово значение за пациента.

Хипофизни аденоми, секретиратци АКТХ

Медикаментозната терапия е терапевтична алтернатива при хипофизни аденоми, секретиратци адреналокортикотропен хормон (АКТХ) и водещи до клинична изява на болестта на Кушинг (хиперкортизолизъм)³². Хроничната свръхсекреция на кортизол от надбъбречните жлези е асоциирана с клинична изява на множество състояния – метаболитен синдром, хирзутизъм, вулнерабилна кожа, мускулна слабост, когнитивна дисфункция и промени в настроението^{42, 43}. Значителната морбидност и смъртност при пациентите с хиперкортизолизъм показва необходимостта от ефективен контрол на болестта⁴⁴. Като терапия на първа линия се препоръчва хирургичната резекция на тумора; честотата на ремисия варира между 60 и 90%. Високата степен на рекурентност на тумора понижава успеха на терапията до 25%, като този процент може да бъде и по-нисък при неустановени аденоми и микроаденоми^{45, 46}. Лъчевата терапия и двустранната адреналектомия (т.нар. „терапия на последен избор“) не са достатъчно ефективни и имат нежелани странични ефекти. По тази причина има необходимост от високоефективни медикаменти за лечение на тези пациенти, особено в случаи на остри усложнения в резултат на много високо ниво на кортизола, като балансираща терапия преди хирургична интервенция с цел профилактика на постоперативни усложнения или при пациенти с персистиращи или рекурентни тумори.

Медикаментозната терапия може да бъде използвана и като временна терапия за понижаване на серумното ниво на кортизола при недостатъчна ефективност на лъчетерапията. Медикаментозната терапия е възможност на избор и в случаите, при които оперативният риск е много висок, например при микроаденоми, неблагоприятна локализация на тумора и

системни състояния с висок риск за хирургична интервенция⁴⁶. Терапевтичните подходи включват целено повлияване на хипофизата, надбъбречна блокада или комбинирана терапия³². Изследвана е ефективността на соматостатиновите аналози октреотид и пасиреотид по отношение на понижението на серумната концентрация на АКТХ. Октреотид не показва ефективност поради липса на АКТХ-супресивен ефект, но много проучвания показаха потенциала на пасиреотид. Ранни данни показаха значителна супресия на клетъчната пролиферация и инхибиция на секрецията на АКТХ в култура от човешки кортикотропен тумор, което потвърди потенциалната ефективност на тази терапия^{47, 48}. Оттогава в много клинични проучвания е изследвана дългосрочната ефективност на пасиреотид; резултатите показват сигнификантна и персистираща редукция на нивата на АКТХ и кортизола, както и подобрене на артериалното налягане, индекса на телесната маса, теглото и холестерола при пациенти с болест на Кушинг^{49, 50}.

Днес пасиреотид е одобрен в Европа за лечение на болест на Кушинг при пациенти след неуспешна хирургична резекция или при невъзможност за хирургична интервенция и е единственият медикамент, който повлиява директно причината за това заболяване. Терапията с пасиреотид може да се има предвид и при пациенти с рекурентни тумори или контраиндикации за хирургична интервенция поради високата ѝ цена. Недостатъци на тази терапия са страничните ефекти, свързани с хипергликемия при 73% от пациентите⁴⁹. Болестта на Кушинг може да бъде лекувана и с медикаменти, блокиращи надбъбречните жлези – митотан, етоמידат, метирапон, кетоконазол и мифепристон, с ретинолова киселина и PPAR-γ-агонисти. Съществува възможност и за използване на допаминови агонисти, особено на комбинация с пасиреотид. Необходими са клинични проучвания, които да потвърдят сигурността и ефективността на тези терапевтични режими.

Хипофизни аденоми, секретиратци ТСХ

Хипофизните аденоми, секретиратци тиреоид-стимулиращ хормон (ТСХ), са редки – около 2% от всички аденоми. Разрастването на тиреотрофните клетки стимулира щитовидната жлеза и води до развитие на хипертиреоидизъм⁵¹. През последните няколко години бе предложена и въведена медикаментозна терапия на тези тумори със соматостатинови аналози, въпреки че хирургичната резекция с трансфеноидален достъп остава терапия на първа линия. Терапията се базира на наличието на соматостатинови рецептори върху клетъчната мембрана на тиреотрофните клетки⁵². Соматостатиновите аналози – октреотид и ланреотид, водят до понижаване на нивото на ТСХ в

80% от случаите. Тиреотрофните клетки притежават и допаминови D2-рецептори, което прави възможно и терапията с допаминови аналози – каберголин, бромокриптин; тези терапевтични режими изискват подробно изследване в клинични проучвания. Възможно е и клинично взаимодействие между тези два вида рецептори, което трябва да бъде проучено допълнително^{51, 53}.

Хипофизни инциденталомии

Голяма част от хипофизните тумори без функционална активност се откриват случайно, при образни изследвания по друг повод при асимптомни пациенти. Преобладаващата част от тези тумори са аденоми, секретирани хормони в малки количества – гонадотропни, АКТХ, растежен хормон, пролактин, ТСХ, в някои случаи – и комбинация от хормони. Поради липсата на клинични симптоми тези тумори се наричат „тихи“ аденоми^{54, 55}.

Ендокринните дружества препоръчват прецизно анамнестично и физикално изследване на пациентите. При всички пациенти са задължителни изследванията за хормонална хиперсекреция и хипопитуитаризъм. Всички аденоми с локализация в близост до зрителните нерви или хиазмата изискват изследване и на зрителното поле на пациента. Ако не е необходима хирургична резекция на тумора, се препоръчва наблюдение на пациента. Образно изследване (ядрено-магнитен резонанс) трябва да бъде извършено след 6 месеца при макроинциденталом или след 1 година при микроинциденталом. Ако туморът не търпи развитие с времето, се назначават по-редки образни изследвания⁵⁶.

При наличие на хормонална секреция или хипопитуитаризъм е необходимо назначаване на целесъобразна терапия. Не е необходима медикаментозна терапия при нефункционалните тумори. Хирургична терапия при нефункционалните тумори се препоръчва в случаите на зрителни нарушения, като дефекти

на зрителното поле, офталмоплегия или компресия на зрителния нерв. Лъчевата терапия може да бъде използвана като адювантен метод при прогресиращи тумори^{56, 57}. Прецизната диагностика и проследяването са от ключово значение за терапията на хипофизните инциденталомии. Поради нарастващата чувствителност и честота на образните изследвания на централната нервна система, цената на терапията на случайно откритите лезии непрекъснато се повишава. По данни на Randall et al. средната стойност на консервативната терапия на хипофизния инциденталом е 6215 долара при мъже и 6061 долара при жени; тази стойност включва серумните изследвания при първия и последващите контролни прегледи, цената на образните изследвания и заплащането на лекаря. Тези разходи трябва да бъдат направени, дори ако туморът остава стабилен и не изисква терапия⁵⁸. Необходима е прецизна оценка на ранната интервенция при случайно открити хипофизни тумори с цел понижаване на риска от хипопитуитаризъм и неврологични дефицити.

Заклучение

Медикаментозната терапия и другите терапевтични интервенции играят ключова роля в лечението на пациентите с хипофизни аденоми. Цената на терапията обаче е относително висока. Необходими са фармакоикономически проучвания, които да оценят едновременно и икономическите, и хуманните аспекти на терапията, като при това трябва да бъдат взети предвид потенциалните благоприятни ефекти от терапията, прогнозата от лечението и други фактори.

Лекарите мислят предимно за клиничната прогноза в резултат от лечението. Днес обаче те все повече трябва да мислят и за икономическите аспекти на лечението. Не съществуват прости методи и алгоритми, но екстракцията на максималната стойност от инвестицията в терапия е от съществено значение.

Реферирал: г-р Мая Живкова

Литература

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101:613-9. [PubMed]
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:377-82. [PubMed]
3. Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2012 Dec 14; [Epub ahead of print] [PubMed]
4. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary*. 2011;14:284-94. [PMC free article] [PubMed]
5. Rostad S. Pituitary adenoma pathogenesis: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:322-7. [PubMed]

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