

УДК 616.37-002:617-089:616-08:615

© А.Г. Бутырский, В.Н. Старосек, Е.Г. Громов, Л.К. Кудрявцев, И.М. Скобелев, 2010.

СТАТИНЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА: ЗА И ПРОТИВ

А.Г. Бутырский, В.Н. Старосек, Е.Г. Громов, Л.К. Кудрявцев, И.М. Скобелев

*Клиника хирургических болезней ФПО (заведующий кафедрой – профессор В.Н. Старосек),
Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

OCTRESTATIN IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS: PROS AND CONS

O.G. Butyrsky, V.M. Starosek, Eu.G. Gromov, L.K. Kudryavtsev, I.M. Skobelev

SUMMARY

On the cohort of 143 patients the authors demonstrate results of using Octrestatin that was manifested with reduction of hospital stay, shortening disappearance of pancreas swelling, prevention of wave-shaped course of the disease, improvement of life quality according to terms of pain disappearance. Octrestatin may be recommended as an efficient remedy to decrease pancreatic exocrine function.

ОКТРЕСТАТИН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ: ЗА ТА ПРОТИ

Бутирський О.Г., Старосек В.М., Громов Є.Г., Л.К. Кудрявцев, І.М. Скобелев

РЕЗЮМЕ

На когорті хворих (143 особи) на гострий панкреатит показано результативність використання октрестатину, що проявилось знизженням загального шпитального ліжко-дня, прискоренням редукції набряку підшлункової залози, попередженням хвилеподібного перебігу захворювання, покращенням якості життя згідно критерію зникнення болю. Октрестатин може бути рекомендованим як ефективний засіб знизження екзокринної функції підшлункової залози.

Ключевые слова: панкреатит острый, лечение, фармакотерапия.

Актуальность проблемы лечения больных острым панкреатитом (ОП) определяется ежегодным неуклонным ростом числа таких больных: заболеваемость ОП в Украине составляет 10,2 на 10 тыс населения, заболевание чаще возникает в возрасте от 30 до 60 лет, общая летальность доходит до 15%, а при деструктивных формах – до 60%, послеоперационная летальность – до 70% [7].

Соматостатин (по выражению Б.Р. Гельфанда и соавт. [4] - “головной гормон кишечника”) – циклический тетрадекапептид, имеющий две молекулярных формы S-14 и S-28, первая из которых имеет рецепторы в поджелудочной железе (ПЖ) [16]. Соматостатин оказывает комплексное регуляторное влияние на функциональное состояние ПЖ, снижает секрецию панкреатических ферментов, блокирует синтез инсулина, глюкагона, панкреатического полипептида и бикарбонатов, снижает кровоток в органах брюшной полости и системе воротной вены [10]. Б.Р. Гельфанд и соавт. [4] считают, что антисекреторный эффект обусловлен снижением захвата ацинарными клетками ПЖ аминокислот из плазмы, что обуславливает уменьшение

синтеза панкреатических ферментов, подавление активности ацинарных клеток и снижение в них аккумуляции ферментов.

Первое исследование о роли сандостатина при ОП [12] показало «значительное клиническое улучшение» у 14 пациентов с непрерывным внутривенным введением сандостатина. В 1991 г F.Carballo et al. [9] опубликовали мета-анализ 6 рандомизированных клинических исследований с использованием сандостатина: 207 пациентов при использовании препарата имели значимо меньшую летальность, чем пациенты в группе плацебо (6,2 % vs 14%, p<0.01), также было показано снижение частоты осложнений с 58% до 33%.

Октрестатин – синтетический октапептид, являющийся производным соматостатина, нашедший в последние годы достаточно широкое применение в комплексе антисекреторной терапии на разных этапах лечения ОП [2]. Было доказано, что октреотид является мощным ингибитором базальной и стимулированной экзокринной панкреатической секреции и - в отличие от соматостатина - его можно вводить подкожно; преимуществами октрестатина считают более продол-

жительное действие и метаболическую стабильность [10]. Большинство авторов рассматривают два возможных варианта лечения в течение начальной фазы тяжелого ОП:

1. Блокада активизированных ферментов ингибиторами или лекарствами, устраняющими системную воспалительную реакцию через влияние на воспалительные медиаторы.

2. Подавление внешней панкреатической секреции для обеспечения «покоя» ПЖ и предотвращения дальнейшего синтеза, освобождения и активации пищеварительных ферментов.

Первый вариант оказался неэффективным, что доказано многочисленными исследованиями [15]. Что касается антисекреторной терапии, то она является лишь частью комплекса мероприятий, направленного на предотвращение гнойных осложнений ОП и полиорганной дисфункции, обеспечиваемого двумя путями: (i) ограничение распространенности воспалительного процесса за счет коррекции нарушений гомеостаза, своевременной адекватной антибиотикотерапии, нутритивной поддержки и (ii) активное устранение ферментативного выпота путем применения мини-инвазивных вмешательств [3, 5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Больные, пролеченные в отделении экстренной хирургии 6-ой городской клинической больницы г. Симферополя по поводу ОП (143 человека) в 2006-2008 гг. были разделены на 2 группы с равномерным распределением по возрасту (от 23 до 88 лет) и полу: получавших Октрестатин в комплексном лечении (64 человека, группа I) и не получавших (79 человек, группа II).

Больных с инфицированными и деструктивными формами, а также больных, проведенных в стационаре менее 5 дней, в статистику не включали.

У больных в I стадии ОП антисекреторную терапию проводили с момента поступления подкожным введением Октрестатина по 0,1 мг через каждые 8 часов на протяжении 3-5 дней, потенцировали применением омепразола и дополняли инфузионной терапией с применением спазмолитиков, ингибиторов протеолиза, противовоспалительной рентген-терапии (группа I – 6 человек, группа II – 3 человека), что позволяет ограничить повреждение ПЖ и уменьшить поражение парапанкреатической клетчатки.

Проводились лабораторные и инструментальные исследования, среди которых была экстренная и динамическая сонография и уровень активности амилазы крови.

Кроме того учитывали показатели частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, степень нарушения перистальтики кишечника, общий больничный койко-день.

Влияние на качество жизни учитывали по срокам исчезновения болевого синдрома. Статистический анализ выполнялся с применением модуля стандартных методов в программе Excel MS 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов II группы не было выявлено перитонита, инфильтрат был отмечен у 1 больного; у пациентов группы I диффузный перитонит был выявлен в 2 случаях, инфильтрат был выявлен у 2 человек. Количество и объем оперативных вмешательств у больных показаны в таблице 1.

Таблица 1

Оперативные вмешательства у больных ОП

	Группа I	Группа II
Лапароскопическое дренирование	5	6
Чрескожная эхоконтролируемая пункция парапанкреатического инфильтрата	-	1
Лапаротомия, холецистостомия, оментопанкреатопексия, дренирование брюшной полости	2	-

Следует заметить, что мы не обнаружили статистически достоверного влияния Октрестатина на вегетативные функции (ЧСС, ЧДД, сроки восстановления перистальтики) у больных ОП. Динамика других показателей приведена в таблице 2.

При использовании Октрестатина отмечалось стойкое снижение активности амилазы крови, что приводит к стабилизации течения заболевания и предупреждает повторные атаки ОП [8], что подтверждает и наше исследование. Следует заметить, что при назначении Октрестатина сразу после поступления

больного в стационар, наибольшее снижение активности амилазы наблюдается на 2-3-е сутки (падает более, чем на 50%, достигая нормы).

Кроме того, у ряда пациентов из группы II отмечался рост амилаземии в течение 5-7 суток, несмотря на проводимую консервативную терапию. Стойкое снижение амилаземии до нормальных показателей у больных в группе I происходит к 3-им суткам, а у больных в группе II – только к пятым.

После клинического внедрения октреотида появились публикации о его положительном эффекте

при лечении больных ОП [11]. Первое исследование [13] на опыте наблюдения 130 пациентов с ОП, леченных октрестатином, показало снижение числа осложнений до 6,1% по сравнению с 15,5% в группе контроля ($p < 0,05$). Другое исследование [11] (38 человек) сообщило о существенном снижении частоты инфекционных осложнений (26% vs 74%), которое привело к значительному снижению срока пребывания в стационаре (34,1 vs 17,9 дней). К аналогичным ре-

зультатам приходят и другие авторы [7]: использование Окстрестатина позволило достоверно снизить срок госпитализации на 7,1 суток, а летальность составила 3,2%. По нашим данным, больничный койко-день также снижается (см. табл. 2), хотя и не так существенно ($p < 0,05$). Следует отметить, что летальных исходов среди наших пациентов не было, что связано с формированием когорты исследования из нетяжелых форм ОП.

Таблица 2

Показатели результатов лечения больных ОП

	Группа I	Группа II
Срок исчезновения болевого синдрома	6,0±0,48	7,3±0,45
Амилолитическая активность крови при поступлении	99,9±6,8	79,2±4,9
2-е сутки	76,6±10,1	61,6±10,3
3-и сутки	31,1±5,0	46,1±6,5
5-е сутки	30,4±5,0	26,2±2,32
7-е сутки	27,6±4,6	20,1±1,52
Размеры головки ПЖ по данным УЗИ при поступлении	32,1±0,62	33,2±0,69
3-и сутки	29,8±1,07	34,2±0,92
5-е сутки	29,4±1,66	35,2±1,04
7-е сутки	31,4±1,3	32,4±0,94
10-е сутки	30,3±1,65	32,2±1,3
Стационарный койко-день	10,1±0,63	11,3±0,59

Данные экстренной и динамической сонографии, являющейся пока основным способом неинвазивной диагностики ОП [5], показывают, что реверсивная морфологическая реакция ПЖ при использовании Окстрестатина более выраженная: наблюдается тенденция к уменьшению размеров головки ПЖ уже к 3-им суткам лечения, в то время как в группе II отмечается увеличение размеров ПЖ вплоть до 7-ых суток, при этом разница между группами статистически достоверна.

Следует заметить, что и подкапсулярный отек у больных группы II определяется дольше, чем у больных, получавших Окстрестатин. Некоторое увеличение размеров ПЖ в I группе связано не с волнообразным течением ОП, а с резидуальными явлениями (подкапсулярный и паренхиматозный отек) в ПЖ у наиболее тяжелых больных этой группы.

Что касается сроков исчезновения болевого синдрома, то и здесь следует отметить преимущество у больных с включением Окстрестатина в план лечения: у них боли исчезали в среднем на сутки раньше ($p < 0,05$). Очевидно, что время исчезновения боли у больных ОП отстает от снижения активности амилазы, но коррелирует с уменьшением размеров ПЖ.

Существует также мнение о необоснованности применения октреотида при ОП [1]. Патологический процесс при ОП изначально развивается в аци-

нарных клетках, т.е. начальная активация протеаз осуществляется в ограниченном мембраной пространстве, которое содержит, как пищеварительные, так и лизосомальные ферменты; возможно, лавинообразная активация ферментов вызывает некротические и некробиотические изменения в ткани ПЖ.

Это подтверждается работами J.X. Wu et al. [16], которые установили, что экспрессия рецепторов сандостатина в ПЖ уменьшается в процессе развития ОП. Они считают, что ингибирование панкреатических ферментов играет незначительную роль, объясняя эффект действия сандостатина коррекцией аномального метаболизма эйкозаноидов и улучшением микроциркуляции. Аналогичное мнение было высказано и на Международных панкреатических днях, проходивших в г. Катовице (Польша) в 2009 году, однако наши данные убеждают в обратном.

ВЫВОДЫ

1. При лечении больных ОП назначение Окстрестатина является эффективным и сопровождается быстрой нормализацией активности амилазы крови, уменьшением размеров ПЖ, ранним исчезновением болевого синдрома и снижением госпитального койко-дня по сравнению с группой больных, не получавших этот препарат.

2. Окстрестатин предупреждает волнообразное течение ОП, обеспечивая стабильное снижение ак-

тивности ферментов, что делает возможным рекомендовать его как способ угнетения экзокринной секреции ПЖ у больных ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. www.октрестатин\sandostatin_myths.htm
2. Бутирський О.Г., Костирной О.В., Вашук В.В. Вплив октрестатину на результати лікування гострого панкреатиту // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. - 2006. - Вип. 29. - С.11-14.
3. Васильев А.А. Чрескожное дренирование острых постнекротических кист при деструктивном панкреатите как альтернатива традиционному хирургическому лечению // Університетська клініка. - 2007. - № 1. - С. 9-12.
4. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гройзик К.Л. Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспектива // Вестник интенсивной терапии. - 1998. - №3. - С.19-24.
5. Кондратенко П.Г., Васильев А.А., Конькова М.В. Новые подходы в хирургическом лечении панкреонекроза // Клінічна хірургія. - 2007. - № 2-3. - С. 95-96.
6. Кондратенко П.Г., Васильев А.А., Конькова М.В., Юдин А.А. Окстрестатин в комплексном лечении больных острым панкреатитом // Укр. журнал хірургії. - 2008. - №2. - С. 105-108.
7. Мищенко В.В., Давидов Д.М., Кадочников С.В., Строганов П.В. Окстрестатин в лечении острого панкреатита // Досягнення біології та медицини. - 2006. - №2. - С. 26-28.
8. Рязанов Д.Ю. Застосування октрестатину в лікуванні хворих на гострий панкреатит // http://apf.kiev.ua/files/ok_rjazanov_zaporoje_dlja.doc
9. Carballo F., Dominguez-Munoz J.E., Fernandez-Calvet L., et al. Is somatostatin useful in the treatment of acute pancreatitis? A meta-analysis // Digestion. - 1991. - Vol.49. - P.A12-13.
10. Kemmer T.P., Malferteiner P., Вьчлер М., et al. Inhibition of human exocrine pancreatic secretion by the long-acting somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) // Aliment. Pharmacol. Ther. - 1992. - Vol.6. - P.41-50.
11. Levy P., Hastier P., Arotcarena R., et al. Efficacy of lanreotide 30 mg on prevention of pain relapse after oral refeeding in patients with necrotizing acute pancreatitis. A phase II prospective multicentre study // Pancreatology. - 2004. - Vol.4, N.3-4. - P.229-232.
12. Limberg K., Kommerell B. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin // N. Engl. J. Med. - 1980. - Vol.79. - P.284.
13. Mitrovic M., Sijacid A., Todoravim M., Karamarkovic A. Acute pancreatitis treated with somatostatin - the double-blind study // Proc. Gastro-Surgical Club. - Madrid, 1993. - P.144-145.
14. Paran H., Neufeld D., Mayo A., et al. Preliminary report of a prospective randomized study of octreotide in the treatment of severe acute pancreatitis // J. Am. Coll. Surg. - 1995. - Vol.181. - P.121-124.
15. The Acute Pancreatitis Italian Study Group. Octreotide in the treatment of acute pancreatitis // Digestion. - 1994. - Vol.55. P.A165.
16. Wu J.X., Yuan Y.Z., Xu J.Y., et al. Changes in somatostatin receptor expression of the pancreas and effectiveness of octreotide in rats with acute necrotizing pancreatitis // Chin. J. Dig. Dis. - 2004. - Vol.5, N.1. - P.35-39.