

Место синтетических аналогов соматостатина в лечении больных воспалительными заболеваниями поджелудочной железы

Л.В. Масловский, А.А. Букшук, О.Н. Минушкин
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Исследование предпринято для оценки эффективности курсового лечения Октридом в течение 5–7 сут в составе комплексной терапии (последняя включала в себя дезинтоксикационную терапию, ферментные препараты, анальгетики и спазмолитики). В исследование были включены 20 пациентов с острым или обострением хронического панкреатита. Оценка эффективности препарата проводилась по динамике клинических симптомов и данных УЗИ.

Проведенное исследование показало, что отличная и хорошая эффективность лечения Октридом в дозе 100 мкг 3 раза в день в течение 5–7 дней наблюдалась у 85% пациентов, страдающих острым и обострением хронического панкреатита. Высокая клиническая эффективность и универсальность действия Октрида позволяют рекомендовать его к использованию в максимально ранние сроки при выраженном обострении хронического или остром панкреатите независимо от этиологии заболевания.

Ключевые слова: Октрид, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита.

The aim of the present study was to evaluate effectiveness of preparation Octrin prescribed for 5-7 days in the course of complex treatment (desintoxication therapy, enzyme preparations, analgetics and spasmolitics). 20 patients with acute pancreatitis or with acute episodes of chronic pancreatitis were included into the study. Dynamics of clinical symptoms and ultrasound examination findings were used to assess the preparation effectiveness.

The given study has shown that excellent and good effect was seen in 85% of patients with acute and exacerbated pancreatitis who were treated with Octrin during 5-7 days in the dosage 100 mcg 3 times a day irrespective of the disease etiology.

Key words: Octrin, acute pancreatitis, acute episodes of chronic pancreatitis.

Основным принципом фармакотерапии острого и обострения хронического панкреатита остается блокада желудочной секреции и блокада секреции поджелудочной железы с тем, чтобы уменьшить протоковую гипертензию, которая поддерживает течение или обострение заболевания.

Препарат Октрид (фирма «Sun pharmaceutical industries Ltd.») является синтетическим аналогом соматостатина и оказывает:

- прямое угнетающее действие на экзокринную секрецию поджелудочной железы через специфические мембранные рецепторы;
- не прямое угнетающее действие через снижение высвобождения ацетилхолина, холецистокинина, нейротензина, гастрин, соляной кислоты, секретина и ослабление их эффектов;
- противовоспалительное действие, которое связано со стабилизацией клеточных мембран, блокадой цитокиногенеза и продукции простагландинов, антиоксидантной активностью [1, 2, 8].

Это действие препарата определяет его использование при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита. К лекарствам этой группы относятся сандастатин, октреотид.

Настоящее открытое несравнительное исследование предпринято для оценки эффективности курсового лечения Октридом в течение 5–7 сут в составе комплексной терапии (последняя включала в себя дезинтоксикационную терапию, ферментные препараты, анальгетики и спазмолитики).

Изучали следующие параметры:

- динамику симптомов исходно и по окончании 5–7-дневного курса терапии Октридом в дозе 100 мкг 3 раза в сутки;

- динамику ультразвуковой картины поджелудочной железы исходно и по окончании терапии Октридом;
- переносимость и побочные эффекты Октрида;
- возможные причины прекращения лечения Октридом.

В исследование были включены 20 пациентов с острым или обострением хронического панкреатита, отвечающих критериям включения и не отвечающих критериям исключения.

Критерии включения:

Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет.

Пациенты, имеющие клинические и ультразвуковые признаки острого или обострения хронического панкреатита.

Критерии исключения:

Пациенты, которые не могут или не хотят совершить все необходимые визиты к врачу.

Пациенты со злокачественными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек и печени, с психическими заболеваниями, со злокачественными заболеваниями или ВИЧ-инфекцией.

Беременные женщины или планирующие беременность во время данного исследования.

Пациенты, принимавшие исследуемый препарат за 30 дней или менее до включения в испытание, а также пациенты, которые, как ожидается, будут принимать исследуе-

мый препарат (в рамках другого исследования) во время данного испытания.

После определения соответствия пациента критериям включения/исключения назначали Октрид в дозе 100 мкг 3 раза в день на 7 дней.

Оценка эффективности препарата проводилась по динамике клинических симптомов и данных УЗИ. На протяжении исследования пациент регистрировал интенсивность симптомов в индивидуальном дневнике в баллах по следующим градациям:

1 балл – симптом отсутствует;

2 балла – выраженность симптома слабая (можно не замечать, если не думать);

3 балла – выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);

4 балла – выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон);

5 баллов – выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых).

Суммарными переменными оценки эффективности терапии являлись следующие параметры:

1. Отличная эффективность – лечение Октридом приводит к полному разрешению болей и/или нормализации данных УЗИ, при этом не вызывая осложнений/побочных реакций.

2. Хорошая эффективность – лечение приводит к уменьшению болей на 1 балл и более и/или положительной динамике ультразвуковой картины.

3. Удовлетворительная эффективность – сравнимая с эффективностью «базисного» лечения, лечение незначительно улучшает результат.

4. Плохая эффективность – отсутствие динамики симптомов или отрицательная динамика симптомов и ультразвуковой картины.

Оценка переносимости препарата осуществлялась следующим образом:

1. Отличная переносимость – отсутствие побочных реакций.

2. Хорошая переносимость – развитие побочных реакций легкой степени, не требующих прекращения терапии.

3. Удовлетворительная переносимость – развитие побочных реакций средней степени, требующих уменьшения дозы.

4. Плохая переносимость – развитие серьезных побочных реакций, требующих проведения дополнительного лечения, прекращения терапии Октридом.

Общая безопасность оценивалась путем сбора сообщений о нежелательных явлениях (характер, выраженность, связь с исследуемым препаратом, частота) и изменениях жизненно важных показателей (пульс и артериальное давление, частота дыхания, данные объективного обследования), а также изменениях в общем и биохимическом анализах крови.

Статистическая обработка данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований выполнялась на компьютере в полуавтоматическом режиме с использованием стандартного пакета программ Statistica 6. Описательная статистика представлена в виде средних величин и их ошибки ($M \pm m$). Сравнения средних величин проводили с расчетом *t*-критерия Стьюдента, за статистически значимые принимали отличия на уровне $p < 0,05$.

Материал и методы

Всего в исследование были включены 20 пациентов, отвечающих критериям включения/исключения. Женщин было 7, мужчин – 13. Средний возраст составил $48,8 \pm 3,6$ года. ИМТ составлял $25,6 \pm 1,6$.

Острый панкреатит был выявлен у 8 больных (из них у 1 с деструкцией ПЖ). Этиологические факторы распределились следующим образом: алкогольный – 3, билиарнозависимый – 3, травматический (поджелудочная железа была повреждена во время операции) – 1 и после проведения эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии (ЭРХПГ) – 1. Хронический панкреатит был выявлен у 12 больных (алкогольный – у 9, дисметаболический – у 1, билиарнозависимый – у 1, идиопатический – у 1).

Октрид назначали в дозе 100 мкг 3 раза в сутки в составе комплексной терапии [последняя включала в себя дезинтоксикационную терапию, ферментные препараты, анальгетики и спазмолитики, блокаторы секреции (H_2 -блокаторы или ИПП)]. У 9 пациентов лечение продолжалось в течение 5 дней, у 10 больных – 7 дней, и у 1 больной лечение Октридом было продолжено до 15 дней.

Исследование клинической картины показало наличие у пациентов болевого, диспепсического синдромов и их сочетаний. Болевой синдром наблюдался у всех больных (табл. 1).

Таблица 1

Интенсивность болей у наблюдавшихся больных

Интенсивность болей	Количество больных	
	абс.	%
Умеренная	6	30
Сильная	9	45
Очень сильная	5	25
Итого ...	20	100

Как видно из представленной таблицы, боли в 70% были сильными и очень сильными, при этом для купирования болей требовался прием лекарственных препаратов (спазмолитиков, баралгина, трамала).

Диспепсический синдром (горечь, изжога, отрыжка, тошнота, тяжесть в верхних отделах живота, метеоризм) был выявлен у 13 (65%) пациентов. Частота стула 1 раз в день была у 10 пациентов (50%), 2 раза и более в день – у 7 (35%), запоры наблюдались у 3 (15%). У 10 пациентов (50%) консистенция стула была изменена (кашицеобразный или твердый).

Соотношение курящих и некурящих было 12 : 8. Злоупотребление алкоголем отмечено у 12 пациентов (60%), из них 1 больной воздерживался от приема алкоголя последние 2 года.

Сопутствующая патология у исследуемых больных представлена в табл. 2.

Как видно из представленных данных, в трети случаев имелась патология со стороны желчевыводящих путей, у 4 больных обнаружен жировой гепатоз, выраженное поражение печени было у 4 пациентов. Более чем у половины больных имелись язвенная болезнь или эрозивные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, что можно рассматривать как фак-

Таблица 2

Сопутствующая патология у исследуемых больных

Вид патологии	Количество больных
Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит	3 (15%)
Холецистэктомия в анамнезе	4 (20%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2 (10%)
Язвенная болезнь желудка	1 (5%)
Резекция желудка	1 (5%)
Сахарный диабет	5 (25%)
Эрозивный бульбит	1 (5%)
Эрозивный гастрит	4 (20%)
Эрозивный эзофагит	4 (20%)
Жировой гепатоз	4 (20%)
Хронический гепатит (алкогольный)	4 (20%)
Ишемическая болезнь	3 (15%)
Гипертоническая болезнь	6 (30%)
Хронический бронхит	3 (15%)

торы, предрасполагающие к патологии поджелудочной железы. Среди заболеваний других органов и систем наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (6 больных), хронический бронхит (3 больных) и сахарный диабет 2-го типа (5 больных).

Результаты и обсуждение

Динамика болевого синдрома

Средняя интенсивность болей по используемой 5-балльной шкале до лечения составляла $3,95 \pm 0,17$ балла. Терапия Октридом привела к существенному уменьшению болей. Так, интенсивность боли после лечения снизилась до $1,6 \pm 0,22$ балла (различия достоверны — $T=7,7, p < 0,0001$).

Боли были полностью купированы к концу лечения у 13 (65%) больных. В 4 (20%) случаях боли уменьшились до слабых, но сохранялись к концу лечения. У 1 пациентки панкреатит возник после проведения эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРХПГ) боли уменьшились уже после первых инъекций Октрида, но после прекращения терапии отмечались рецидивы сильных болевых приступов. Это свидетельствовало об эффективности Октрида, в связи с чем лечение было продолжено еще на 10 дней. Впоследствии у данной больной при нормализации размеров тела и хвоста ПЖ наблюдалось формирование псевдокисты в области головки ПЖ, что являлось свидетельством «уклонения» ферментов. У 1 больной наблюдалось усиление болей после введения Октрида, в связи с чем лечение было прекращено. Еще у пациентки отсутствовала динамика болевого синдрома. Таким образом, положительная динамика отмечалась у 17 (85%) из 20 пациентов.

Собственный опыт использования таких блокаторов желудочной секреции, как ланзопразол, рабепразол, эзомепразол, у аналогичных больных свидетельствует и об их

эффективности при панкреатических болях, однако отчетливый и стойкий эффект наблюдали в достоверно более поздние сроки — от 10-го дня [5–7].

Динамика диспепсического синдрома

У всех больных были стойко купированы: тошнота — на 2–3-й день, у 1 пациентки на 7-й день; тяжесть в животе в среднем на 4–7-й день; изжога у 2 пациентов была купирована на 1-й и 3-й день, у 1 пациента уменьшилась к 5-му дню, но сохранялась.

Однако метеоризм сохранялся к концу 5-го дня терапии у 3 из 4 пациентов. У этих же больных сохранились запоры, а у 1 пациентки запор появился на 7-й день лечения. У 7 пациентов с частотой стула 2–7 раз в день лечение не сопровождалось нормализацией его частоты, однако и не приводило к учащению стула.

Ультразвуковые характеристики исследуемых больных

Увеличение размеров поджелудочной железы было выявлено у 18 пациентов. Тотальное увеличение размеров поджелудочной железы наблюдали у 7 пациентов, изолированное увеличение головки наблюдали у 4 больных, хвоста — у 2 пациентов и тела — у 2 больных. Сочетанное увеличение головки и хвоста отмечали у 1 пациента, головки и тела поджелудочной железы — у 2 пациентов. Повышение эхогенности наблюдали у 9 больных, понижение — у 6. Неоднородность структуры ПЖ отмечалась у 14 пациентов, кальцинаты в поджелудочной железе — у 4 больных. Исходно кисты ПЖ выявлены у 4 пациентов, выпот в сальниковую сумку — у 2 больных. После проведенной терапии наблюдали уменьшение размеров поджелудочной железы (табл. 3).

Таблица 3

Динамика средних размеров поджелудочной железы по данным УЗИ на 5–7-й день лечения ($M \pm m$)

	До лечения	После лечения	Статистический показатель
Головка, мм	$32,2 \pm 1,7$	$30,9 \pm 1,9^*$	$T=2,3; p=0,028$
Тело, мм	$20,5 \pm 1,1$	$18,2 \pm 1,3^*$	$T=3,3; p=0,004$
Хвост, мм	$25,5 \pm 1,3$	$23,7 \pm 0,96$	$T=1,8; p=0,09$

* — различия по сравнению с размерами до лечения достоверны.

Таким образом, на фоне терапии отмечалось достоверное уменьшение размеров головки и тела поджелудочной железы, размеры хвоста поджелудочной железы имели тенденцию к уменьшению, однако различия недостоверны. При этом уменьшение размеров наблюдали у 11 (55%) больных, из них полная нормализация отмечалась у 5 (25%) пациентов с острым панкреатитом. У 9 (45%) пациентов за период наблюдения динамики размеров поджелудочной железы не было.

Результаты изучения показателей крови до и после лечения

При изучении биохимических и клинических показателей крови существенной динамики не обнаружено, за исключением исходно повышенного уровня амилазы, который достоверно снизился с $267,87 \pm 25,2$ до $109,7 \pm 15,3$ ед/л к окончанию терапии Октридом.

Таблица 4

Результаты изучения эффективности терапии Октридом

Эффективность	Количество больных
Отличная	6 (30%)
Хорошая	11 (55%)
Удовлетворительная	2 (10%)
Плохая	1 (5%)

Таблица 5

Результаты изучения переносимости терапии Октридом

Переносимость	Количество больных
Отличная	15 (75%)
Хорошая	4 (20%)
Удовлетворительная	–
Плохая	1 (5%)

Оценка эффективности и переносимости препарата Октрид

Оценка эффективности и переносимости проводилась согласно представленным выше критериям (табл. 4 и 5).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в 85% случаев терапия Октридом характеризовалась как «отличная» и «хорошая».

Как следует из табл. 5, переносимость лечения Октридом в 75% случаев была отличной, и в 20% случаев – хорошей.

Побочные эффекты

Аллергических реакций не наблюдалась. Среди побочных эффектов отмечено появление у 3 пациентов кратковременных (в течение нескольких минут) болей в животе после инъекций в первые два дня лечения, что не потребовало дополнительной медикаментозной коррекции или снижения дозы препарата. У 1 пациентки с билиарнозависимым панкреатитом отмечалось усиление болей, которое привело к отмене препарата, боли были купированы холинолитиками и спазмолитиками. Учащение стула до 3–4 раз в сутки наблюдалось у 1 пациента, после завершения терапии стул нормализовался.

Таким образом, переносимость препарата была хорошей. Отмена препарата в связи с побочными эффектами потребовалась только у 1 пациентки.

Заключение

Проведенное исследование показало, что отличная и хорошая эффективность лечения Октридом в дозе 100 мкг 3 раза в день в течение 5–7 дней наблюдалась у 85% пациентов, страдающих острым и обострением хронического панкреатита.

В 85% случаев отмечалось исчезновение или уменьшение болей до слабых, эффективно купировалась и диспепсическая симптоматика. По данным динамического ультразвукового исследования происходило достоверное уменьшение размеров головки и тела поджелудочной железы. Уменьшение размеров поджелудочной железы отметили в 55%, с полной их нормализацией за период наблюдения – в 25% случаев.

Препарат хорошо переносился – в основном побочные эффекты были выражены слабо и кратковременно и не требовали уменьшения дозы препарата. Только у 1 пациентки боли продолжались и носили выраженный характер, что заставило прекратить терапию Октридом и назначить холинолитики и спазмолитики с положительным эффектом. Причиной болей, по-видимому, являлся такой эффект октреотида, как возникновение ретроперистальтики в сфинктерах желчевыводящей системы. Это явление описано в литературе и встречается у отдельных больных. В целом применение Октрида в рекомендованных дозах (100 мкг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней) было эффективно. Увеличение продолжительности лечения потребовалось только одной пациентке. Препарат может быть рекомендован для лечения больных острым и обострением хронического панкреатита.

Среди гастроэнтерологов существуют разные точки зрения о целесообразности применении препаратов соматостатина при остром и обострении хронического панкреатита. Выполнено достаточно много клинических испытаний по оценке эффективности применения октреотида при остром и хроническом панкреатите (для уменьшения интенсивности резистентных к анальгетикам болей, для профилактики осложнений острого панкреатита, для профилактики возникновения острого панкреатита (ЭРХПГ и т.д.).

Так, по данным Р.А. Testoni и соавт., октреотид оказался неэффективен при использовании в течение суток для профилактики развития ОП и гиперамилаземии после ЭРХПГ [11]. Рандомизированное клиническое исследование по профилактике ОП после эндоскопической папилосфинктеротомии показало, что октреотид не влиял на частоту развития ОП (P.D. Hardt и соавт., 2000). G. Cavallini, L. Frulloni (2001) в обзорной статье, посвященной профилактике и лечению острого панкреатита, сделали вывод о том, что октреотид не следует использовать для профилактики и лечения ОП (9).

С другой стороны, P.P. Toskes в обзорной статье, посвященной лечению хронического панкреатита, сделали заключение о целесообразности использования октреотида для лечения болей, резистентных к ферментной терапии [12]. Метаанализ 14 рандомизированных исследований по применению октреотида при операциях на поджелудочной железе показал, что терапия Октридом приводила к снижению числа послеоперационных осложнений [10]. H. Paron и соавт. (2000) в ретроспективном исследовании показали, что использование октреотида уменьшает количество осложнений, смертность и продолжительность стационарного лечения у больных острым панкреатитом [13].

Собственные данные, полученные ранее, и результаты настоящего исследования позволяют поддержать точку зрения об эффективности и целесообразности использования октреотида у больных острым и обострением хронического панкреатита [3, 4]. Высокая клиническая эффективность и универсальность действия Октрида позволяют рекомендовать его к использованию в максимально ранние сроки при выраженном обострении хронического или остром панкреатите независимо от этиологии заболевания.

Литература

1. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. – 2003, 233 с.

2. Леонович С.И. и соавт. Влияние октреотида на перекисное окисление липидов у больных острым панкреатитом. *Рецепт* №3. — 2003. — С. 15–18.

3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Опыт применения октреотида у больных с острым панкреатитом и с обострением хронического панкреатита. В кн: *Материалы 11 Российского национального конгресса “Человек и лекарство”*. Москва. — 2004. — С. 247.

4. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Октреотид в терапии больных с обострением хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (РЖГГК)*. — 2005. — № 5. — С. 61.

5. Минушкин О.Н., Щеголев А.А., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Результаты применения препарата ланзап при остром и хроническом панкреатите. *Практикующий врач*, №1. — 2002. — С. 42–46.

6. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Опыт применения препарата нексиум у больных с хроническим панкреатитом. *Материалы конференции: Диагностика и лечение болезней органов пищеварения*. М.: ГНИВЦ МЦ УД ПРФ. — 2006. — С. 71–78.

7. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Эффективность париета у больных хроническим панкреатитом. *Материалы конференции: Диагностика и лечение болезней органов пищеварения*. М.: ГНИВЦ МЦ УД ПРФ. — 2006. — С. 79–85.

8. Ревтович М.Ю. Вариант неспецифической антицитокиновой терапии деструктивных форм острого панкреатита. *Белорусский медицинский журнал* №3. — 2003. — С. 21–26.

9. Cavallini G. Frulloni L. Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never-ending story. *Dig Liver Dis.* — 2001. Mar; 33 (2). — С. 192–201.

10. Li-Ling J. Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 2001 Feb; 88(2):190–9.

11. Testoni P.A. Bagnolo F. Andriulli A. Bernasconi G. Crotta S. Lella F. Lomazzi A. Minoli G. Natale C. Prada A. Toti G.L. Zambelli A. Octreotide 24-h prophylaxis in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* — 2001. — Jul; 15 (7). — С. 965–72.

12. Toskes P.P. Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* — 1999. — Apr; 1 (2). — С. 145–53.

13. Paran H., Мало А., Paran D., Neufeld D., Shwartz I., Zissin R., Singer, P. Kaplan O. Skornik Y. Freund U. Octreotide treatment in patients with severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* — 2000. Nov; 45 (11). — С. 2247–51.