

УДК 616.37-002-085.357.814.1

ЛИГАНДЫ СОМАТОСТАТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ. СООБЩЕНИЕ 2. СОМАТОСТАТИН И ЕГО АНАЛОГИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Курзанов А.Н., Породенко И.В.

Кубанский государственный медицинский университет

В экспериментальных исследованиях было установлено благоприятное влияние соматостатина и его аналогов на течение острого панкреатита и выживаемость подопытных животных. Это явилось предпосылкой для применения соматостатина при лечении острого панкреатита у людей. По данным ряда исследований применение соматостатина у пациентов с острым панкреатитом способствовало уменьшению частоты осложнений и снижению смертности. Использование октреотида при лечении острого панкреатита - наиболее важная область его применения в панкреатологии. По данным мета-анализа рандомизированных исследований у пациентов с тяжелым острым панкреатитом, получавших октреотид, было подтверждено снижение смертности. Существующие данные доказательной медицины свидетельствуют о благоприятном влиянии октреотида на эффективность лечения пациентов с острым панкреатитом. Применение октреотида при хроническом панкреатите различной этиологии способствовало уменьшению болевых ощущений, снизило потребность в спазмолитиках и анальгетиках, а также частоту обострений. Положительный эффект октреотида при лечении хронического панкреатита зафиксирован как у взрослых, так и у детей.

Предположения о том, что различия в эффектах соматостатина и октреотида определяются их различным аффинитетом к разным подтипам рецепторов, требуют дополнительных доказательств, но при этом дали основания для вывода, что соматостатин может быть полезен в терапии тяжелого острого панкреатита, а эффективность октреотида в этой связи не ясна.

Дискуссионным моментом в аналитике панкреатотропных эффектов соматостатина и октреотида остается вопрос об их влиянии на панкреатический кровоток. Известно, что соматостатин уменьшал у экспериментальных животных панкреатический кровоток [54], а вазоконстрикторы неблагоприятно влияют на течение экспериментального острого панкреатита [51]. В то же время дофамин, повышающий панкреатический кровоток, облегчал исходы экспериментального панкреатита [45]. Считается, что недостаточная гемоперфузия поджелудочной железы может быть вредной при остром панкреатите и способствовать развитию панкреонекроза [61]. Вместе с тем утверждается [50], что влияние соматостатина и октреотида на кровоток в поджелудочной железе зависит от времени введения препаратов в процессе развития патологического процесса. В начальном этапе экспериментального острого панкреатита соматостатин и октреотид предотвра-

щают раннюю гиперемия, связанную с воспалением, но поддерживают гемоперфузию в более поздних стадиях, когда формируется панкреонекроз. При этом, в целом оба препарата оказали положительное влияние на исход болезни.

Вместе с тем известно, что при остром панкреатите у экспериментальных животных и человека значительно снижена функциональная способность ретикуло-эндотелиальной системы [35, 37], что на фоне имеющей место при тяжелом панкреатите транслокации бактерий и эндотоксинов через стенку ЖКТ может обуславливать системную эндотоксемию. Соматостатин и октреотид, по данным [38, 48], стимулируют печеночный компонент ретикуло-эндотелиальной системы и снижают степень эндотоксемии и улучшают легочную функцию у животных с экспериментальным острым панкреатитом. Предотвращение системной эндотоксемии может тормозить активацию каскада цитокинов, связанных с дисфункцией иммунной системы и развитием сепсиса [49, 43].

В начале 1980-х было установлено, что соматостатин и его аналоги благоприятно влияют на течение острого панкреатита и выживаемость экспериментальных животных [52, 63, 66]. Эти данные явились предпосылкой для предположения о возможности применения соматостатина

для лечения острого панкреатита у людей. Первый опыт применения соматостатина при остром панкреатите имел место в 1980 году, однако его терапевтическая эффективность при этой тяжелой болезни долгое время оставалась предметом дискуссии. Первая оценка эффективности соматостатина в лечении острого панкреатита была проведена в Германии [65]. В многоцентровом исследовании с применением соматостатина при остром панкреатите критериями отбора пациентов были: уровни амилазы, в три раза превышающие норму; лейкоцитоз, гипергликемия, абдоминальное вздутие, непроходимость кишечника, шок, панкреонекроз при операции. Пациенты были разделены на 2 группы: получающие только поддерживающую терапию или в комбинации с 7-дневной инфузией соматостатина (250 мкг/час). Смертность в группе пациентов, получавших соматостатин (11%) была меньше, чем в группе сравнения (17%), однако различие не было статистически достоверным. В следующие годы в ряде исследований была установлена эффективность применения соматостатина при остром панкреатите. Choi T.K. с соавт. [42] сравнивали группы пациентов, получавших соматостатин со стандартной терапией у пациентов с острым панкреатитом. Использование соматостатина снизило тяжесть заболевания, но недостаточное количество пациентов не позволило показать существенность различия в эффективности лечения между сравниваемыми группами. В мультицентровом исследовании [44] было изучено применение соматостатина (250 мкг/час) у 164 пациентов с острым панкреатитом. В целом зафиксирована тенденция к уменьшению частоты осложнений, повышению выживаемости у пациентов, получавших соматостатин. Анализ ряда сообщений об эффективности соматостатина в лечении острого панкреатита [42, 47, 67] не позволяют сделать значимых заключений по причине недостаточного количества пациентов в анализируемых группах, а также не всегда корректной методики отбора пациентов по критерию тяжести заболевания. В этой связи вывод о несущественности влияния терапии с использованием соматостатина у пациентов с острым панкреатитом на выживаемость и развитие осложнений не может быть признан доказательным.

Мета-анализ [40] шести исследований по этой проблеме подтвердил, что существенно положительного влияния соматостатина на смертность при остром панкреатите не удалось зафиксировать в отдельных исследованиях, но их мета-анализ четко демонстрирует значительное уменьшение смертности при использовании соматостатина. Результаты двойного независимого исследования влияния соматостатина у 80 паци-

ентов с тяжелым острым панкреатитом [56] демонстрируют, что соматостатин значительно уменьшает частоту осложнений и смертности по сравнению с контрольной группой. Вышесказанное в основном свидетельствует о благоприятных последствиях использования соматостатина при лечении пациентов с острым панкреатитом.

Использование октреотида при лечении острого панкреатита - наиболее важная область его применения в панкреатологии. Эффективность препарата по показателю выживаемости при этой патологии продемонстрирована в проспективном исследовании типа случай-контроль [46]. Поскольку острый панкреатит и тяжелый панкреатит в значительной части случаев сходны по клинической картине, анализ эффективности применения октреотида у больных с тяжелым панкреатитом, в ряде случаев и у пациентов с панкреонекрозом, попадает в одну анализируемую категорию. По данным мета-анализа рандомизированных исследований [36] у пациентов с тяжелым острым панкреатитом было подтверждено снижение смертности.

В исследованиях [46, 59] зафиксированы частоты респираторного дистресс-синдрома у больных с тяжелым панкреатитом. В проспективном рандомизированном исследовании [60] применение октреотида в качестве компонента комплексной фармакотерапии способствовало снижению частоты респираторного дистресс-синдрома и сепсиса, уменьшению почти в 2 раза длительности госпитализации и в 3 раза – смертности. Российскими исследователями продемонстрирован положительный эффект (снижение летальности в 2 раза) применения октреотида у больных с распространенным панкреонекрозом в сочетании с "открытыми" дренирующими операциями и антибактериальной профилактикой [34]. Существующие данные доказательной медицины свидетельствуют о благоприятном влиянии фармакотерапии с использованием октреотида на эффективность лечения пациентов с острым панкреатитом. Это явилось обоснованием для включения препарата в протоколы, стандарты и рекомендации по лечению больных с данной патологией [33]. В то же время результаты изучения эффективности применения октреотида в тех же целях далеко не однозначны. В ряде исследований [39, 55] получены данные, позволившие сделать вывод об отсутствии положительного действия октреотида на развитие осложнений или смертности у пациентов с острым панкреатитом, а также об отсутствии пользы от применения октреотида по сравнению с плацебо.

Применение октреотида рекомендуется при хроническом панкреатите различной этиологии и, в том числе, при тяжелом течении алкогольно-

го панкреатита, лекарственном панкреатите, при билиарно индуцированном панкреатите [32]. Как в отдельных когортных исследованиях [53, 62], так и в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании [64], показано, что применение октреотида (п/к 100-200 мкг каждые 8 часов) у больных хроническим панкреатитом способствовало уменьшению болевых ощущений, а также снизило потребность в анальгетиках. Хорошая совместимость октреотида с ферментными препаратами позволяет проводить комбинированную терапию, уменьшающую потребность в спазмолитиках, анальгетиках, купирующую диспептические явления, а также существенно снижающую частоту обострений хронического панкреатита [0]. Положительный эффект октреотида при лечении хронического панкреатита зафиксирован как у взрослых пациентов, так и у детей [32]. При этом весьма существенным является выбор дозы препарата. Он зависит от активности воспалительного процесса в поджелудочной железе, массы тела пациента, а также продолжительности использования октреотида. Важным обстоятельством, которое необходимо учитывать при лечении пациентов с хроническим панкреатитом, является то, что при применении октреотида существенно снижается потребность в опиатных анальгетиках. Это позволяет значительно снизить риск наркотической зависимости, который у таких пациентов достаточно высок [41].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

31. Лопаткина Т.Н., Акинфиев А.В. Октреотид в лечении хронического панкреатита: возможности комбинированной терапии. Опыт клинического применения Октреотида. Сборник статей № 2. <http://www.pharm-sintez.ru/links/ContOk.htm>
32. Минушкин О.Н. //Materia Medica. 2003. № 2 (38).
33. Ушкалова Е.А. //Фарматека. 2005. № 1. С. 17-24
34. Филимонов М.И., Гельфанд В.Р., Бурневич С.З. и др. Опыт применения октреотида при деструктивном панкреатите. Опыт клинического применения октреотида. Сборник статей № 2. <http://www.pharm-sintez.ru/links/ContOk.htm>
35. Adhami NF, Song MK, Haberfelde GC. //Gastroenterology 1983. №84. P.461-469.
36. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, et al. //Aliment Pharmacol Ther 1998;12:237-45.
37. Banks RE, Evans SW, Alexander D, et al. //Gut 1991; 32: 430-434
38. Baxter JN, Jenkins SA, Day DW, Shields R. //Br. J. Surg. 1985; 72: 1005-1008.
39. Beechey-Newman N. //Dig. Dis. Sci. 1993; 38: 644-647.
40. Caraballo I, Dominguez E, Fernandez-Calvet I, et al. //Digestion 1991;338:389-390.
41. Cello JP. Novel Applications of Somatostatin Analogues in Gastroenterology: Expanding the Treatment Options for Variceal Bleeds, Short-Bowel and Dumping Syndromes, AIDS-Related Diarrhea, Hepatocellular Carcinoma, and Pancreatitis. http://www.medscape.com/viewprogram/1989_pnt. August 14, 2002
42. Choi TK, Mok F, Zhan WH, et al. //Gut 1989; 30: 223-227.
43. Curley PJ, McMahon MJ, Lancaster F, et al. //Br. J. Surg. 1993; 80: 1312-1315.
44. D'Amico D, Favia C, Biastato R, et al. //Hepatogastroenterology
45. Donahue PE, Akimoto H, Fergusson JL, Nyhus LM. //Arch. Surg. 1984; 119: 477-480.
46. Fiedler F, Jauernig G, Keim V, et al. //Intensive Care Med 1996;22:909-15.
47. Gjorup J, Roikjaer O, Anderson B, et al. //Surg. Gynec. Obstet. 1992; 175: 397-400.
48. Jenkins SA, Baxter JN, Al-Sumidaie AM, et al. //Klin. Wochenshr. 1986; 64 (Suppl 7): 100-106.
49. Jenkins SA, Ellenbogen S, Day DW, et al. //Gut 1987; 28: 1381 A.
50. Jenkins SA, Kynaston H, Davies N, et al. //Br. J. Surg. 1992; 79 (Suppl 10): 113.
51. Klar E, Rattner DW, Compton C, et al. //Ann. Surg. 1991; 214: 168-198.
52. Lankisch PG, Koop PH, Winker K, Folsch UR, Creutzfeld W. //Gut 1977; 18: 713-716.
53. Loginov AS, Sadokov VM, Vinokurova LV, et al. //Ter. Arkh 1995;67:60-2.
54. McCutcheon AD, Race D. //Ann. Surg. 1962; 155: 523-531.
55. McKay CJ, Baxter JN, Imrie CW. //Br. J. Surg. 1994; 81: 1814A.
56. Mitrovic M, Sijacic A, Todovarin M, et al. //Proc. Gastro. Surgical Club, Madrid. 1993: 144-145.
57. Moosa AR. //Br. J. Surg. 1987; 74: 661-667.
58. Panetta R, Greenwood MT, Warszynska A, et al. //Mol. Pharmac. 1994; 45:417-427.
59. Paran H, Mayo A, Paran D, et al. //Dig Dis Sci 2000;45:2247-51
60. Paran H, Neufeld D, Mayo A, et al. //J Am Coil Surg 1995;181:121-24.
61. Popper HL, Nechles H, Russel KG. //Surg. Gynecol. Obstet. 1948; 87: 79-82.
62. Schmalz MJ, Soergel KH, Johanson IF. The effect of octreotide acetate (Sandostatin) on the pain of chronic pancreatitis. Gastroenterology 1992; 102 :A290.
63. Schwedes V, Althoff PH, Klempa I, et al. //Horm. Metab. 1979; 11: 665-671.
64. Toskes PP, Forsmark CE, DeMeo MT, et al.

//Pancreas. In press.

65. Usadel KH, Uberla KK, Leuschner U. //Dig. Dis. Sci. 1985; 30: 992A.

66. Zhu ZH, Holt S, El-Libishi MS, Grady Y,

Taylor TV. //Pancreas 1991; 6: 609-613.

67. Zuniga J, Garcia L, Ortiz J, et al. //Proc. de las XIV Jornadas Hispano-Francesas de Gastroenterologie. October 1987: 39-40.

LIGANDS OF SOMATOSTATIN RECEPTORS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL PANCREATOLOGY. ABSTRACT 2. SOMATOSTATIN AND ITS ANALOGS IN TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC PANCREATITIS

Kurzanov A.N., Porodenko I.V.

Kubanskiy state medical university

In experimental research it has been established that somatostatin and its analogs have a positive influence on the course of acute pancreatitis and survival of laboratory animals. It became a prerequisite for using somatostatin in treatment of acute pancreatitis at people. A number of studies show that the use of somatostatin at patients with acute pancreatitis contributed to lower frequency of complications and mortality. Use of octreotide in acute pancreatitis treatment is the most important field of its application in pancreatology. According to data of meta-analysis of randomized studies, mortality rate among patients with serious acute pancreatitis, who received octreotide, was confirmed to have reduced. Existing data of demonstrative medicine prove that octreotide has a positive influence on efficiency of acute pancreatitis' treatment. Use of octreotide for chronic pancreatitis of different etiology reduced painful feelings, a need for spasmolytics and analgesics, as well as frequency of exacerbations. Positive effect of octreotide in treatment of chronic pancreatitis was observed both at grown-ups and children.