

УДК 616.37-089.168.1: 615.357.814.1

**ЛИГАНДЫ СОМАТОСТАТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ.
СООБЩЕНИЕ 3. ОКТРЕОТИД И СОМАТОСТАТИН
В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ И ОНКОПАТОЛОГИИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Курзанов А.Н., Породенко И.В.

Кубанский государственный медицинский университет

Способность лигандов SST-рецепторов ингибировать панкреатическую секрецию обуславливает целесообразность их применения в хирургической панкреатологии. Использование октреотида существенно снизило частоту послеоперационного панкреатита, свищей и абсцессов у пациентов, оперированных по поводу хронического панкреатита, а также частоту осложнений после операций по поводу опухоли поджелудочной железы. Соматостатин достоверно уменьшал частоту осложнений после резекции поджелудочной железы по Вишню. Соматостатин в сочетании с парентеральным питанием – препарат выбора в лечении панкреатических свищей, так как обеспечивает ускорение закрытия свищей и обеспечивает лучший лечебный результат при наименьших затратах. Эффективность октреотида в лечении гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей определяется его антипролиферативным действием, прямым цитотоксическим влиянием препарата, опосредованным взаимодействием с SST-рецепторами, локализованными на клетках опухоли, а также торможением ангиогенеза в опухолевой ткани.

Хирургическая панкреатология – один из сложнейших разделов хирургической гастроэнтерологии и связано это прежде всего с тем, что любые манипуляции с поджелудочной железой требуют особой деликатности, а хирургические вмешательства на железе – самого высокого уровня профессиональной компетентности. По данным литературы, смертность в хирургической панкреатологии варьирует в интервале 3-10%, а осложнения, включая хирургические и медикаментозные, имеют место у 30-40% пациентов [12, 15]. Значительная часть постхирургических осложнений связана с панкреатической экзокрецией. К ним можно отнести: скопление внутрибрюшинной жидкости, формирование панкреатических свищей, абсцессов развитие сепсиса и полиорганной недостаточности. Способность лигандов SST-рецепторов ингибировать панкреатическую секрецию обуславливает целесообразность их применения в электрохирургии поджелудочной железы для снижения частоты и тяжести осложнений и, возможно, смертности пациентов. Свойство октреотида ингибировать экзокринную секрецию поджелудочной железы послужило основанием для изучения возможности его профилактического применения у больных, которым проводятся оперативные вмешательства на поджелудочной железе [2]. В большом многоцентровом исследовании

терапия октреотидом у пациентов, которым проводилась резекция поджелудочной железы по поводу хронического панкреатита или опухоли железы, существенно снизила риск послеоперационных осложнений. При профилактике октреотидом их частота составила 32%, а при применении плацебо – 55% ($p < 0,005$). При использовании октреотида существенно снизилась частота послеоперационного панкреатита, свищей и абсцессов. Кроме того, у больных этой группы достоверно реже отмечены другие осложнения, в том числе сепсис и дыхательная недостаточность. Наиболее эффективным профилактическое применение октреотида было при хирургических вмешательствах по поводу опухолей поджелудочной железы. Buchler M. и соавт. [5] наблюдали существенное снижение частоты осложнений у пациентов, оперированных по поводу опухоли поджелудочной железы, при использовании октреотида. При операциях на поджелудочной железе по поводу хронического панкреатита различия между группами пациентов, получавших октреотид и получавших плацебо, были менее значительными. В отличие от пациентов, получавших плацебо, у больных, которым вводили октреотид, отмечалось лишь незначительное повышение активности амилазы и липазы в сыворотке крови. Длительность госпитализации в группе пациентов, получавших октреотид, бы-

ла на 4 дня меньше, чем в контрольной группе.

В раннем открытом исследовании показано, что соматостатин существенно уменьшал частоту осложнений после резекции поджелудочной железы по Вишлю [9]. В рандомизированных двойных слепых исследованиях [5, 14] получены убедительные данные, что применение октреотида (100 мкг в течение 7 дней) значительно снизило частоту осложнений и показатели смертности после хирургических вмешательств на поджелудочной железе. Следует подчеркнуть, что несмотря на снижение частоты и тяжести осложнений при использовании октреотида, не выявлено значительного уменьшения смертности [5, 14]. Кроме того, продолжительность стационарного лечения достоверно не отличалась в исследованиях с использованием в схеме лечения октреотида или плацебо.

В хирургической панкреатологии достаточно давно описаны осложнения после вмешательств на поджелудочной железе, а также тупой или проникающей травмы брюшной полости, основным компонентом которых является формирование внутренних или внешних панкреатических свищей. Первопричиной этого является нарушение целостности протоковой системы поджелудочной железы и сопутствующее этому обстоятельству острое скопление панкреатического секрета. В большинстве случаев это скопление жидкости саморазрешается, но если этого не происходит, то их исходом является образование внутренних или внешних панкреатических свищей, либо абсцессов. Угнетение панкреатической секреции – логичное обоснование для применения ингибиторов функционального состояния поджелудочной железы в целях ускорения закрытия свища. В попытках уменьшить секрецию и ускорить закрытие свища использовали антихолинэстеразные препараты, ингибиторы карбоангидразы, глюкагон, β -адреномиметики, аналог лей-энкефалина даларгин [10]. При лечении этих состояний традиционно используется энтеральное и парентеральное питание [8, 7], устранение угрозы сепсиса [16]. В последние годы в лечении панкреатических свищей используются соматостатин и октреотид. Соматостатин у 79% пациентов ускорял закрытие панкреатических свищей в сроки от 1 до 16 дней после начала лечения. В исследовании [13] время закрытия свищей у пациентов, получавших соматостатин, было значительно короче, чем у пациентов, получавших парентеральное питание и глюкагон либо кальцитонин [13].

По данным многоцентрового контролируемого исследования [19] сроки закрытия свищей и уровень осложнений у пациентов, получавших парентеральное питание были значительно

больше, чем у пациентов, получавших одновременно с парентеральным питанием инъекции соматостатина. Это имеет очевидные экономические выгоды, т.к. уменьшает пребывание больных в стационаре и, соответственно, стоимость лечения таких пациентов. Однако по данным двух рандомизированных исследований, в которых сравнивались эффективность парентерального питания и октреотида, сделан вывод, что применение октреотида не оказывает никакого влияния на ускорение или усиление заживления свищей [18, 17].

Таким образом, соматостатин в сочетании с парентеральным питанием – препарат выбора в лечении панкреатических свищей, так как реально обеспечивает ускорение закрытия свищей и имеет мало побочных эффектов, обеспечивая лучший лечебный результат при наименьших затратах [4].

Отдельного внимания заслуживает применение октреотида при лечении новообразований, связанных с поджелудочной железой, т.е. так называемых гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолях – глюкагономе, ВИПоме, инсулиноме и др. [1]. Эффективность октреотида при онкопатологии объясняется его антипролиферативным эффектом [3], который определяется опосредованным подавлением продукции ряда гормонов и ростовых факторов (гормон роста, инсулин, инсулиноподобный фактор роста), прямым цитотоксическим действием препарата, опосредованным взаимодействием с SST-рецепторами, локализованными на клетках опухоли, а также торможением ангиогенеза в большинстве изученных опухолей. Доказано [11, 6] мощное октреотидиндуцированное угнетение продукции фактора роста клеток сосудистого эндотелия – основного стимулятора ангиогенеза в опухолевой ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гитель Е.П., Фадеев В. В. //Проблемы эндокринологии. 1996. Т. 42. № 6. С. 34-40.
2. 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>
3. Роцин Е.М., Щербаков В.М. //Медицинская кафедра. 2002. № 3.
4. Bassi C, Girelli R, Falconi M, et al. //Gastroenterology 1989; 96 (Suppl 2): 31 A.
5. Buchler M, Friess H, Klempa I, et al. //Am. J. Surg. 1992; 163: 125-131.
6. Cascinu S, Del Ferro E, Ligi M, et al. //Cancer Invest 2001,19:8-12.

7. Greenberg FR, Wolman SL, Christofides ND, et al. //Gastroenterology 1981; 80: 988-993.
8. Hamilton RF, Clayton DW, Stephenson DW, et al. // Arch. Surg. 1971; 102: 348-352.
9. Klempa J, Schwedes U, Usadel KH. //Chirurg. 1979; 50:
10. Kurzanov A., Aleynick V. //Gut , 2000, Vol.32, suppl. 1 (Brussel, UEGW-2000), p.144
11. Mentlein R, Eichler O, Forstreuter F, et al. //Int J Cancer 2001;92:545-50.
12. Moosa AR. //Br. J. Surg. 1987; 74: 661-667.
13. Pederzoli P, Bassi C, Albergo R, Vantini I, Micciolo R. //Surg. Gynec. Obstet. 1986; 163: 428-431.
14. Pederzoli P, Bassi C, Falconi I, Camboni MH. // Br. J. Surg. 1994; 81: 265-269.
15. Peters JH, Carey LC. //Am. J. Surg. 1991; 16:215-225.
16. Rose D, Yarborough MF, Canizaro PC, Lowry SF. //Surg. Gynec. Obstet. 1986; 163: 345-350.
17. Sancho JJ, DiConstanzo J, Nubiola A, et al. // Br. J. Surg. 1995; 82: 638-641.
18. Scott NA, Finnegan NA, Irving MH. //Acta Gastroenterol. Belgica. 1993; LVI: 266-270.
19. Torres AJ, Landa JI, Moreno-Azecita M, et al. //Arch. Surg. 1992; 127: 97-99.

LIGANDS OF SOMATOSTATIN RECEPTORS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL PANCREATOLOGY. ABSTRACT 3. OCTREOTIDE AND SOMATOSTATIN IN SURGICAL PANCREATOLOGY AND ONCOPATHOLOGY OF PANCREAS

Kurzanov A.N., Porodenko I.V.

Kuban state medical university

Ability of SST-receptors' ligands to inhibit pancreatic secretion makes their use appropriate in surgical pancreatology. Use of octreotide has considerably reduced frequency of postoperative pancreatitis, fistulas and abscesses at patients, who underwent surgery on the occasion of chronic pancreatitis, and also considerably reduced exacerbations frequency after operations on the occasion of pancreatic tumor. Somatostatin reduced exacerbations frequency after Whipple resection of pancreas. Somatostatin combined with parenteral nutrition – is a choice in treatment of pancreatic fistula, as it provides faster closing of fistulas and better medical result with lower expenses. Octreotide efficiency in treatment of gastroenterological pancreatic endocrine tumors is determined by its anti-proliferation effect, direct cytotoxic effect of the medication, mediated interaction with SST-receptors, located on tumor cells, and also by inhibition of angiogenesis in tumor tissue.