

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»

**ПРИМЕНЕНИЕ ОКТРЕОТИДА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ**

(издание второе, переработанное и дополненное)

Москва 2013

Рецензенты:

заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФУВ ВГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава, доктор медицинских наук профессор **Э.Г. Яковенко**
главный хирург ФБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России» доктор
медицинских наук профессор **М.П. Лысенко**

Авторы:

докт. мед. наук **О.А. Аль Сибунчи**,
канд. мед. наук **А.В. Павлычев**,
канд. мед. наук **Р.С. Товмасын**

ПРИМЕНЕНИЕ ОКТРЕОТИДА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: Усовершенствованная медицинская технология / под ред. проф. А.А. Щеголева.

- М.: ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», 2013. - 26 с.

ISBN 5-88458-163-7

Настоящее пособие для врачей разработано авторским коллективом клиники хирургических болезней РНИМУ под руководством зав. кафедрой хирургических болезней №2 педиатрического факультета РНИМУ д.м.н. проф. А.А. Щеголева. Оно посвящено особенностям применения синтетического аналога соматостатина - октреотида в лечении и профилактике таких состояний, как язвенные гастродуоденальные кровотечения, острый деструктивный панкреатит, кровотечения из варикозных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии. Описана физиологическая роль соматостатина и механизм действия его синтетических аналогов. Показано, что применение октреотида позволяет значительно улучшить результаты лечения больных и снизить частоту осложнений.

Пособие предназначено для практических врачей, специализирующихся в области хирургической гастроэнтерологии.

Рекомендовано в печать:

Центральный координационно-методический совет ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

ISBN 5-88458-163-7

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»

ПРИМЕНЕНИЕ ОКТРЕОТИДА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие
Под редакцией профессора А. А. Щеголева
(издание второе, переработанное и дополненное)

Москва 2013

ВВЕДЕНИЕ

В 1973 г. P. Brazeau et al. [17] выделили и охарактеризовали вещество, обладающее способностью тормозить высвобождение гормона роста, и предложили называть его соматостатином. В этом же году соматостатин (рилиз-ингибитор, рилизингибирующий фактор соматотропина, соматотропин рилизинг-фактор, ингибирующий фактор гормона роста) был впервые синтезирован в лабораторных условиях в Калифорнии.

В 1977 г. R. Guillemin вместе с Л. Шалли получили Нобелевскую премию за научные исследования гормонов гипоталамуса. Р. Гиллемин, в частности, обнаружил, что соматостатин действует по таким же принципам, как и большинство гормонов, вырабатываемых в гипоталамусе.

Пристальное внимание хирургов и гастроэнтерологов к этому гормону связано с тем, что соматостатин и его синтетические аналоги, в частности ОКТРЕОТИД, оказывают ингибирующее действие на секрецию соляной кислоты, пепсина и гастрина в желудке, угнетают экзо- и эндокринную функцию поджелудочной железы, моторную активность желудочно-кишечного тракта, уменьшают портальный кровоток, секреторную активность печени, желудка и тонкого кишечника, а также обладают иммуномодулирующим, противовоспалительным и цитопротективным действием.

Перечисленные эффекты позволили многим исследователям применять соматостатин и его синтетические аналоги при остром панкреатите и панкреонекрозе; хроническом панкреатите; кровотечениях из желудочно-кишечного тракта, вызванных язвенной болезнью, портальной гипертензией и эрозивными гастритами; для профилактики послеоперационных осложнений при операциях и манипуляциях на поджелудочной железе; при лечении свищей пищеварительного тракта, сопровождающихся большим количеством отделяемого.

В клинике хирургических болезней Московского факультета Российского государственного медицинского университета в период с 1993 г. по 2006 г. была проведена оценка эффективности применения синтетических аналогов соматостатина.

Настоящее пособие предназначено для углубления знаний врачей о возможностях и тактике применения синтетических аналогов соматостатина (Октреотида, Сандостатина) в хирургической практике.

В пособии обобщены как данные о применении Октреотида в международной медицинской практике, так и результаты собственного клинического опыта применения Октреотида (производства i/\() «Фарм-(пп тез»).

РОЛЬ СОМАТОСТАТИНА В РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Соматостатин образуется в многочисленных ганглиях центральной и периферической нервной системы, в гипоталамусе, в D-клетках слизистой привратника и двенадцатиперстной кишки и островковых клетках поджелудочной железы. Эффекты гормонального воздействия соматостатина реализуются эндокринными, экзокринными, нейрокринными и особенно паракринными путями. Последний путь воздействия обеспечивает непосредственный межклеточный контакт между гормонопродуцирующей D-клеткой и клеткой-мишенью, что определяет специфичность действия соматостатина. Подавление выделения желудочного сока и пепсина происходит непосредственно в париетальных клетках и основных клетках желудка.

Механизм действия соматостатина на функцию желудочно-кишечного тракта до настоящего времени является предметом исследований. Известно, что соматостатин стимулирует образование ц-АМФ, который играет основную роль в процессе секреции гормонов. Соматостатин препятствует процессу проникновения кальция внутрь секреторных клеток, что было продемонстрировано в эксперименте на изолированной группе клеток поджелудочной железы.

Инфузия пептидов соматостатина человеку приводит к угнетению секреции соматотропина, тиреотропного гормона, инсулина, глюкагона, гормонов пищеварительного тракта (гастрина, вазоактивного интестинального пептида, холецистокинина), снижению секреции соляной кислоты, ферментов поджелудочной железы, уменьшению всасывания жиров и аминокислот. Соматостатин также снижает висцеральный кровоток, венозное давление в портальной системе, давление в печеночных венах, моторику пищеварительного тракта, вызывает сокращение желчного пузыря.

Эффекты соматостатина реализуются путем его взаимодействия со специфическими соматостатиновыми рецепторами (SSTR). В настоящее время известно пять подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR1-5). Кроме того, SSTR2 имеет 2 изоформы - SSTR2A и SSTR2B. Соматостатин-14 и соматостатин-28 имеют одинаковое сродство ко всем 5 подтипам этих рецепторов.

СИНТЕТИЧЕСКИЙ АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА - ОКТРЕОТИД

Основные механизмы действия ОКТРЕОТИДА

Октреотид имеет ту же последовательность из 8 аминокислот, что и соматостатин-14, которая определяет биологическую активность вещества. Он является ингибитором эндокринной и экзокринной секреции поджелудочной железы, модулятором моторики кишечника, всасывания электролитов и питательных веществ, секреции желудка и поджелудочной железы. Октреотид уменьшает артериальное кровоснабжение висцеральных органов и портальный кровоток.

Угнетающее действие Октреотида на моторику желудка приводит к задержке эвакуации его содержимого и снижению градиента антродуоденального давления. Угнетение моторики кишечника связано с подавлением высвобождения мотилина и взаимодействием со специфическими рецепторами клеточных мембран, приводящим к стимуляции аденилатциклазы. Октреотид существенно снижает магистральный мезентериальный кровоток вследствие непосредственного действия на гладкую мускулатуру мезентериальных сосудов.

Обладая большинством эффектов соматостатина, его синтетический аналог Октреотид имеет более благоприятные фармакокинетические свойства, что расширяет возможности его клинического применения. В отличие от естественного гормона, быстро разрушающегося эндопептидазами и имеющего период полувыведения всего 2-6 мин, период полувыведения Октреотида достигает 90 мин. Синтетические аналоги гормона, включая Октреотид, обладают высоким сродством к SSTR2 и 5 и почти не действуют на SSTR1 и SSTR4. Сродство Октреотида к рецепторам SSTR2 в 3-10 раз превышает таковое естественного гормона.

Октреотид отличается также более продолжительным, нежели у соматостатина, периодом действия в организме. Это объясняется тем, что большая часть (65%) препарата в плазме крови связана с белками (в основном с липопротеинами). Метаболическая стабильность препарата (как в плазме, так и в тканях), малый объем распределения и низкий клиренс синтетического ОКТРЕОТИДА обеспечивает его длительное действие (до 8-10 ч) и высокую биологическую активность даже после однократной

подкожной инъекции. Фармакологический эффект ОКТРЕОТИДА прямо пропорционален концентрации в плазме крови и не зависит от способа введения [7, 30].

ОКТРЕОТИД вызывает выраженное торможение секреции поджелудочной железы, желудка, печени и тонкой кишки как у животных, так и у человека.

Доказано, что подавление секреции является первичным и связано с непосредственным действием ОКТРЕОТИДА на секреторные клетки желудка.

Кроме того, ОКТРЕОТИД вызывает снижение уровня базального гастрина на 35-40%, а также тормозит выделение стимулированного гастрина.

Известно, что ОКТРЕОТИД оказывает ингибирующее влияние на моторику желудка, задерживая эвакуацию и снижая градиент антроудоденального давления. Отмечено, что ОКТРЕОТИД ингибирует моторную активность вследствие подавления высвобождения мотилина, а также взаимодействия со специфическими рецепторами клеточных мембран с последующей стимуляцией аденилатциклазы.

ОКТРЕОТИД вызывает уменьшение магистрального мезентериального кровотока. Считают, что ОКТРЕОТИД оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру мезентериальных сосудов.

Высокая эффективность ОКТРЕОТИДА в отношении ингибирования желудочной секреции, а также его способность уменьшать кровоток в органах брюшной полости послужили основанием для его использования при пищеводных и гастродуоденальных кровотечениях. Повышая рН желудочного сока до 6,0 - 6,3, ОКТРЕОТИД вызывает усиление агрегации тромбоцитов, что способствует спонтанному гемостазу и препятствует лизису тромба в дефекте сосудистой стенки при кровотечениях.

ОКТРЕОТИД, как и соматостатин, имеет выраженное цитопро-тективное действие, реализующееся через блокаду цитокининогенеза и продукции простагландинов.

Таким образом, основными фармакологическими эффектами ОКТРЕОТИДА, позволяющими использовать его в гастроэнтерологической практике, являются:

- подавление секреции поджелудочной железы, желудка, тонкой кишки и печени;*
- уменьшение мезентериального кровотока;*
- уменьшение внутрипротокового давления;*

*- подавление моторики желудка;
- цитопротективное и противовоспалительное действие по отношению к клеткам паренхимы поджелудочной железы, печени и желудка.*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ОКТРЕОТИДА

Показания к назначению ОКТРЕОТИДА в хирургической гастроэнтерологии:

1. Лечение острого панкреатита и панкреонекроза.
2. Лечение хронического панкреатита.
3. Лечение кровотечений при гастродуоденальных язвах.
4. Лечение кровотечений при эрозивных и геморрагических гастритах.
5. Лечение кровотечений при варикозном расширении вен пищевода.
6. Лечение и профилактика осложнений при операциях и манипуляциях в гепатопанкреатодуоденальной области
7. Лечение свищей поджелудочной железы, желчного пузыря и желудочно-кишечного тракта.

НАЗНАЧЕНИЕ ОКТРЕОТИДА

(Стандартное дозирование)

По 100 - 300 мкг подкожно 3 - 4 раза в день в течение 5 дней в зависимости от тяжести заболевания, возможно использование препарата в суточной дозе до 1200 мкг и внутривенного пути введения (внутривенные инфузии по 25 - 50 мкг/ч).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Меры предосторожности

Следует иметь в виду, что в редких случаях у больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы на фоне терапии ОКТРЕОТИДОМ возможен внезапный рецидив

симптомов; препарат следует назначать с осторожностью пациентам с сахарным диабетом, в периоды беременности и кормления грудью.

При лечении пациентов с диабетом обязателен контроль уровня глюкозы крови.

Побочные эффекты

- В месте подкожного введения препарата возможны неприятные ощущения.

- В редких случаях описаны: анорексия, тошнота, рвота, схваткообразные боли в животе, метеоризм, послабление стула, диарея, стеаторея, боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки.

- Снижение толерантности к глюкозе; редко - стойкая гипергликемия, гипогликемия.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату.

Взаимодействие

Отмечено, что ОКТРЕОТИД снижает всасывание в кишечнике циклоспорина и замедляет всасывание циметидина. Необходима корректировка доз одновременно применяемых мочегонных средств, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, инсулина, пероральных гипогликемических препаратов.

При одновременном применении ОКТРЕОТИДА и бромкриптина биодоступность последнего повышается.

Препараты, метаболизирующиеся ферментами системы цитохрома P450 и имеющие узкий терапевтический диапазон доз, следует назначать с осторожностью.

ПРИМЕНЕНИЕ ОКТРЕОТИДА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

1. ЯЗВЕННЫЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Остановка продолжающегося кровотечения из язвы

В настоящее время общепризнанной является хирургическая тактика, основанная на прогнозе рецидива кровотечения. Условно этот тактический подход может быть представлен в виде следующей схемы (схема 1)

**Хирургическая тактика при язвенных
дуоденальных кровотечениях**



**ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ОКТРЕОТИДА В РАМКАХ
ДАННОЙ ТАКТИКИ:**

- 1) Остановка продолжающегося кровотечения из язвы;
- 2) Предоперационная подготовка больных с угрозой рецидива кровотечения;
- 3) Профилактика развития повторного кровотечения из язвы у больных с угрозой рецидива геморрагии и высокой степенью операционного риска.

Возможности применения октреотида для остановки язвенных кровотечений целесообразно рассматривать в соответствии с эндоскопической классификацией кровотечений по Forrest (J.Forrest, 1987).

Классификация язвенных гастродуоденальных кровотечений по Forrest (J.Forrest, 1987)

- F-I-A - струйное (артериальное) кровотечение из язвы**
- F-I-B - капельное (венозное) кровотечение из язвы**
- F-II-A- тромбированные сосуды в дне язвы**
- F-II-B - сгусток крови, закрывающий язву**
- F-II-C - язва без признаков кровотечения**
- F-III - источников кровотечения не обнаружено**

L. Kayassh с коллегами [28] впервые провел сравнительное изучение действия синтетического аналога соматостатина и циметидина, который использовался в то время для лечения подобных заболеваний.

Результаты показали, что применение синтетического аналога способствовало прекращению кровотечений у 80% больных, в то время как применение контрольного препарата было неэффективным. Эти результаты в дальнейшем были подтверждены следующими сравнительными клиническими исследованиями.

В шести сравнительных клинических исследованиях было также подтверждено, что ОКТРЕОТИД оказал положительное действие более чем в 80% случаев острых сильных желудочно-кишечных кровотечений из язв и эрозий [16,19,25,27,28,32].

Медленное капельное (Forrest I-B) венозное кровотечение из язвы удается остановить у 88 - 100% пациентов с помощью внутривенного введения ОКТРЕОТИДА в дозе до 1200 мкг в сутки [19]. Обычно рекомендованный режим дозирования ОКТРЕОТИДА при данной патологии - 100 мкг внутривенно струйно, а затем внутривенные инфузии по 25 - 50 мкг/ч в течение 1-5 дней.

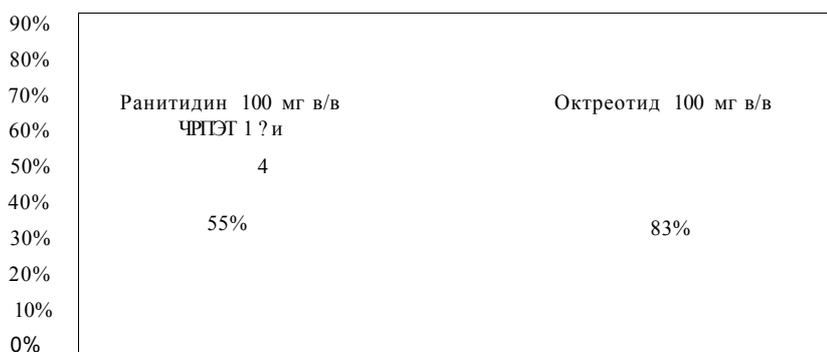


Рис. 1. Частота остановки язвенного кровотечения, % (Lin et al., 1995).

Струйное артериальное кровотечение из язвы (Forrest TA), как правило, не поддается эффективной остановке при использовании октреотида и такие пациенты должны быть оперированы.

Наиболее целесообразно использовать ОКТРЕОТИД у пациентов, которым в силу каких-либо причин невозможно провести эндоскопическую остановку кровотечения, а тяжесть их состояния, обусловленная в первую очередь сопутствующей и возрастной патологией, делает риск оперативного вмешательства чрезвычайно высоким.

Применение ОКРЕОТИДА в предоперационном и послеоперационном периоде

В рамках хирургической тактики лечения больных язвенными гастродуоденальными кровотечениями часть пациентов подлежит срочным оперативным вмешательствам в связи с высокой угрозой рецидива язвенного кровотечения [3, 10]. Короткая предоперационная подготовка этих больных проводится, как правило, в течение 12 - 24 часов и направлена на нормализацию волевических показателей (переливание растворов кристаллоидов, препаратов крови), коррекцию сопутствующих нарушений, подготовку кишечника и рациональную антибиотикопрофилактику.

Критерии угрозы рецидива язвенного кровотечения

Абсолютные критерии угрозы рецидива:

- 1) большая каллезная язва (размеры более 3 см для желудочной язвы и более 2 см для дуоденальной язвы) как источник кровотечения;
- 2) гемоглобин ниже 50 г/л при поступлении больного в стационар;
- 3) при отсутствии абсолютных критериев оценка риска рецидива кровотечения проводится на основании относительных критериев.

Алгоритм прогноза рецидива язвенного кровотечения может быть представлен в виде следующей таблицы (табл.1)

Относительные критерии угрозы рецидива язвенного кровотечения и их балльная оценка

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛЬ	КРИТЕРИИ	БАЛЛЫ
Клиническая характеристика интенсивности кровотечения	Высокая интенсивность кровопотери или коллапс в анамнезе	1
Эндоскопическая характеристика гемостаза	Любое кровотечение, остановленное эндоскопически	1
	Наличие тромбированных сосудов в язве	1
	Язва, прикрытая сгустком крови (тромбом)	1

ПОКАЗАТЕЛЬ	КРИТЕРИИ	БАЛЛЫ
Эндоскопическая характеристика язвы	Диаметр более 1,3 см для язвы желудка	1
	Диаметр более 0,8 см для язвы двенадцатиперстной кишки	1

Примечание:

- 1) Рецидив кровотечения прогнозируется при наличии 2-х или 3-х баллов;
- 2) Сроки действия прогноза - первые 10 суток от поступления больного в стационар.

ОКТРЕОТИД имеет явные показания для лечения этой группы пациентов благодаря мощному подавлению желудочной секреции (профилактика рецидива кровотечения в ходе предоперационной подготовки) и отсутствию отрицательного влияния на тканевую кровоток в слизистой желудка. Последнее выгодно отличает ОКТРЕОТИД от других антисекреторных препаратов, применяющихся при желудочно-кишечных кровотечениях (H₂ блокаторы, ИНН), вызывающих в слизистой оболочке желудка ингибирование кровотока наряду с подавлением желудочной секреции [4]. Вызываемое ОКТРЕОТИДОМ ингибирование гастродуоденальной моторики создает для желудка состояние так называемого «физиологического покоя» и является дополнительным фактором профилактики рецидива геморрагии в ходе предоперационной подготовки.

ОКТРЕОТИД назначается по 100 - 200 мкг подкожно 3 раза в день в рамках короткой предоперационной подготовки. Рекомендуется продолжать терапию ОКТРЕОТИДОМ в течение первых 3-х суток раннего послеоперационного периода. Последнее является дополнительной профилактикой «местных» послеоперационных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки гипоксического плана (острые эрозии, анастомозиты) и послеоперационного панкреатита [5, 10].

Профилактика рецидива язвенного кровотечения

Пациенты с высоким риском развития повторного кровотечения из язвы должны подвергаться срочному хирургическому вмешательству, цель которого - выполнить операцию по развитию рецидива геморрагии, то есть в более благоприятных условиях, после полноценной и быстрой предоперационной подготовки.

Что делать, если пациент с угрозой рецидива кровотечения старческого возраста, имеет выраженную сопутствующую патологию и риск оперативного вмешательства крайне высок?

Проводимое в таких случаях консервативное лечение должно рассматриваться КАК ВЫНУЖДЕННАЯ МЕРА: введение в лечебную программу таких больных ОКТРЕОТИДА по 100 - 200 мкг 3 раза в сутки в течение 3-5 дней позволяет избежать развития рецидива кровотечения не менее чем у 52% пациентов. (Рис. 2). По нашим данным, подобная схема назначения ОКТРЕОТИДА позволяет избежать рецидива язвенного кровотечения в 73% случаев (рис.3).

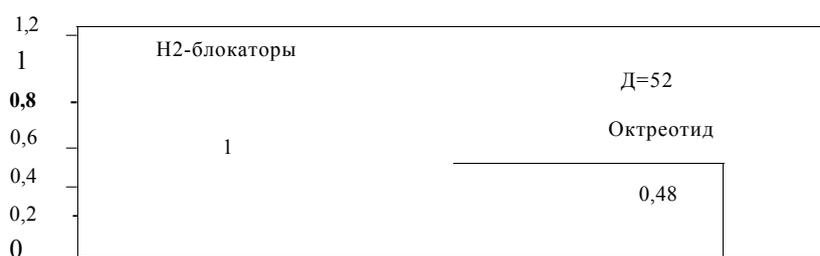


Рис. 2. Риск продолжения или рецидива язвенного кровотечения (мета-анализ 14 рандомизированных исследований, n=1829, Imperiale et al., 1997).

Эффективность применения ОКТРЕОТИДА при язвенных гастродуоденальных кровотечениях отражена на рисунках 3-4.

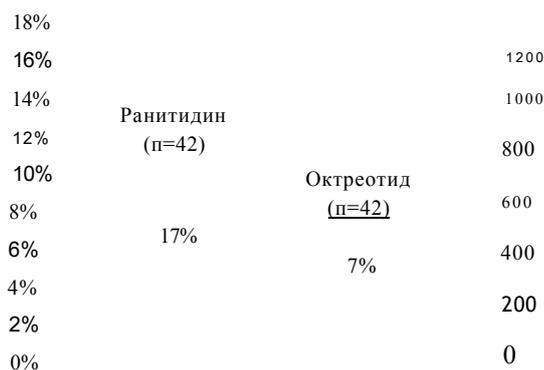


Рис. 3. Снижение потребности в оперативном или эндоскопическом гемостазе при кровотечении из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (Lin et al., 1995)

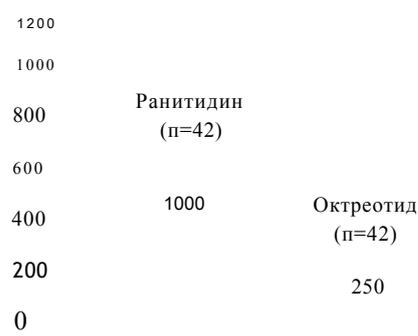


Рис. 4. Снижение потребности в гемотрансфузиях при кровотечении из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (Lin et al., 1995)

**Влияние Октреотида на желудочную кислотопroduкцию
у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки
(Щеголев А.А., 1993)**

Показатели	1 группа (с применением ранитидина),	2 группа (с применением октреотида),
	п=87	п= 63
Базальная продукция общей соляной кислоты до лечения, ммоль/час	5,7 ±0,19	п= 63
Базальная продукция общей соляной кислоты после лечения, ммоль/час	3,8 ±0,12	0,11 ±0,03 *
pH до лечения	1,4 ±0,3	1,3 ±0,21
pH после лечения (2-е сутки)	2,1 ±0,17	6,3 ±0,22*

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно 1-й группы.

Таблица 2

**Влияние Октреотида на кровоток в слизистой оболочке
желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной
кишки (Щеголев А.А., 1993)**

Показатели	1 группа (H ₂ - блокаторы, с применением ранитидина), п= 87	2 группа (с применением октреотида), п= 63
Парциальное давление P02 в слизистой антрального отдела желудка до лечения, мм рт. ст.	40,7 ±1,93	43,02 ±2,34
Парциальное давление P02 в слизистой антрального отдела желудка после лечения (2-е сутки), мм рт. ст.	50,9 ±2,87	55,6±2,12*

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно 1-й группы.

Приведенные данные позволяют сделать следующие выводы.

Октреотид обладает мощным антисекреторным эффектом, повышая рН желудочного сока до 6,0-6,3.

Октреотид снижает мезентериальный кровоток, не оказывая отрицательного влияния на кислородный баланс тканей.

Октреотид снижает моторику желудка и двенадцатиперстной кишки, обеспечивая состояние физиологического покоя.

Введение ОКТРЕОТИДА в схему лечения больных с острыми кровотечениями язвенного генеза увеличивает надежность консервативного и эндоскопического способов гемостаза, служит мерой профилактики рецидива кровотечения и позволяет уменьшить потребность в гемотрансфузии.

1. КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВАРИКОЗНО-РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА

В настоящее время предполагается, что соматостатин и его синтетические аналоги (Октреотид) вызывают селективную вазоконстрикцию внутренних органов, тем самым уменьшая объем кровотока и давления в воротной вене и в портосистемных коллатералях, причём этот эффект связан с подавлением соматостатином синтеза внутренних вазоактивных пептидов. Также доказано, что соматостатин резко угнетает желудочную кислотопродукцию. McKee с соавт. [33] уточнили, что внутривенное введение синтетических аналогов данного препарата также вызывает спазм артериол во внутренних органах, что ведет к стойкому снижению давления в воротной вене и объема кровотока по непарной вене.

Тем самым показаниями к назначению ОКТРЕОТИДА при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода являются:

- остановка продолжающегося кровотечения,
- профилактика рецидива кровотечения

Остановка продолжающегося кровотечения

В подавляющем большинстве клинических испытаний ОКТРЕОТИДА доказана его эффективность в остановке продолжающегося кровотечения из ВРВП у 64 - 90% больных, причем при одновременном применении зонда-обтуратора и ОКТРЕОТИДА через 72 часа после удаления зонда рецидивов кровотечения практически не наблюдается [34].

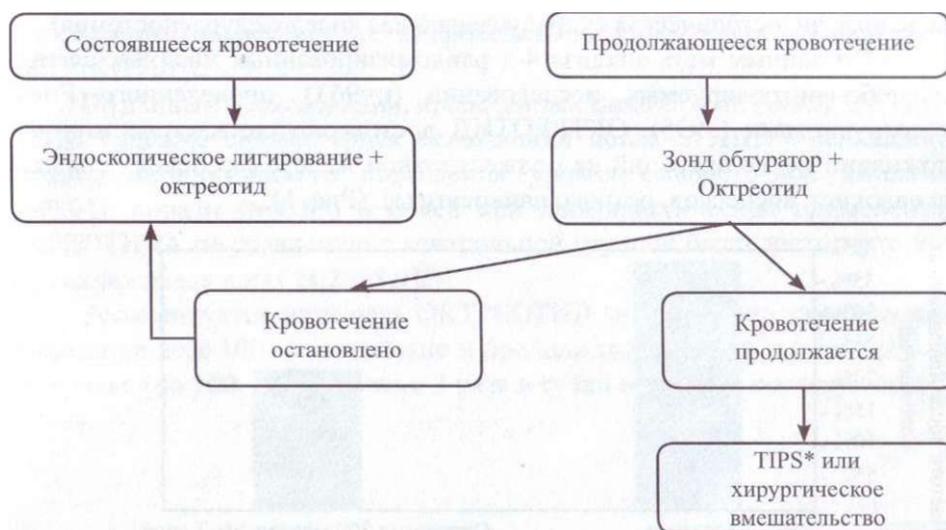
Профилактика рецидива кровотечения

Применение ОКТРЕОТИДА снижает рецидивы кровотечения из ВРВП до 30% [4,20]. При проведении сравнительного анализа эффективности соматостатина и вазопрессина выявлена более высокая эффективность первого с меньшим процентом повторных кровотечений и отсутствием практически любых побочных эффектов [4,24]. Эффективность использования ОКТРЕОТИДА повышается при его комбинированном применении с другими методами гемостаза, и в частности с эндоскопическими, что позволяет снизить на 13% частоту повторных кровотечений по сравнению с группой больных, у которых использовались только методы эндоскопического гемостаза. Однако следует отметить, что не в одном исследовании не отмечено улучшение показателей смертности у этой категории больных на фоне применения ОКТРЕОТИДА [6,26].

Схема 2

Тактика ведения больного циррозом печени с синдромом портальной гипертензии и кровотечением из ВРВП

Больной с циррозом печени, синдромом портальной гипертензии и кровотечением из ВРВП



*Трансюгулярное внутripеченное портосистемное шунтирование

ОКТРЕОТИД следует вводить в виде постоянной внутривенной инфузии в дозе 25 мкг в час в течение 3 дней.

Необходимо отметить, что применение ОКТРЕОТИДА у больных с циррозом печени не только снижает риск рецидива кровотечения, но и улучшает функцию печени [13].

Таким образом, включение ОКТРЕОТИДА в схему лечения больных с кровотечением из ВРВП (схема 2) достоверно повышает надежность гемостаза и снижает риск повторных кровотечений из ВРВП.

3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Применение ОКТРЕОТИДА для профилактики послеоперационного панкреатита

ОКТРЕОТИД применяется для предупреждения послеоперационных панкреатитов у больных, подвергшихся хирургическому вмешательству на органах верхнего этажа брюшной полости (поджелудочной железе, желчевыводящих путях, желудке и селезенке) [7,15,29]. Целесообразно также применение ОКТРЕОТИДА для предотвращения осложнений со стороны поджелудочной железы после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии или эндоскопических операций на фатеровом соске или холедохе (эндоскопическая папиллотомия, эндоскопическая санация холедоха, эндоскопическая супрадуоденальная холедоходуоденостомия).

По данным мета-анализа 4-х рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (n=963), проведенного Friess с сотрудниками (1995), ОКТРЕОТИД достоверно снижает частоту осложнений после операций на поджелудочной железе (по поводу свищей, псевдокист, абсцессов, острого панкреатита). (Рис. 5).

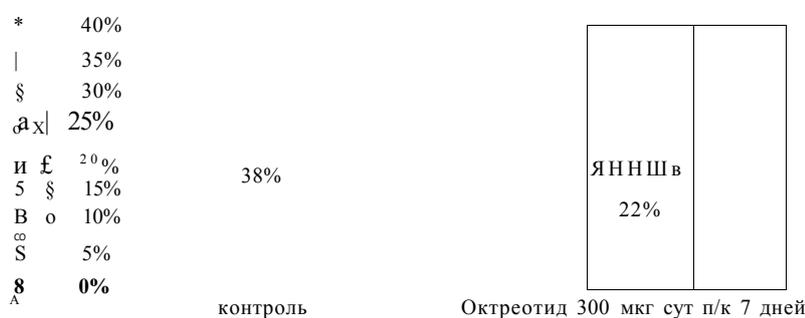


Рис. 5. Эффективность Октреотида в профилактике осложнений после операций на поджелудочной железе.

Аналогичные данные получены Fourtanier et al. (1998) в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (рис. 6).



Рис. 6. Эффективность Октреотида в профилактике осложнений после операций на поджелудочной железе.

Частота развития острого панкреатита после эндоскопических манипуляций в панкреодуоденальной зоне, таких как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ) и эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), достигает 2 - 3%. Несмотря на невысокую частоту данного осложнения, оно может представлять угрозу жизни больного, в связи с чем рекомендуется проводить профилактическое назначение ОКТРЕОТИДА.

По данным исследований, проведенных Bassi C. et al. (1993), ОКТРЕОТИД надежно снижает риск осложнений после ЭРХПГ. Уменьшение частоты патологического повышения уровня сывороточной амилазы ($p < 0,01$), липазы ($p < 0,05$) и более при профилактическом применении ОКТРЕОТИДА по сравнению с контрольной группой было достигнуто и в других исследованиях [1,2,6,8,9].

Рекомендуется назначать ОКТРЕОТИД за 1 ч до эндоскопической операции в дозе 100 мкг подкожно и продолжать введение в стандартной дозировке (по 100 мкг подкожно 3 раза в сутки в течение последующих 5 суток).

**Применение ОКТРЕОТИДА для лечения
острого деструктивного панкреатита (панкреонекроза)
и его осложнений**

По данным Fiedler (1996), применение Октреотида снижает смертность больных острым панкреатитом тяжелого течения (рис. 7). Аналогичные данные получены Andriuli et al (1998) при мета-анализе 8-ми исследований (рис. 8).

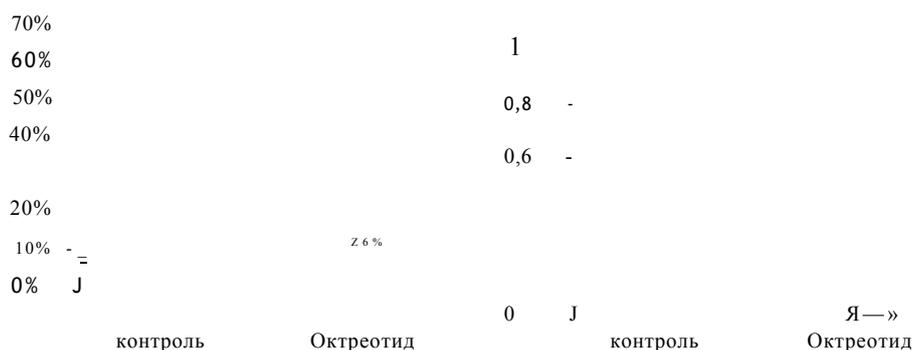


Рис. 7. Изменение смертности больных с панкреонекрозом Октреотида

Рис. 8. Относительный риск смерти больных с панкреонекрозом при применении Октреотида

Назначение ОКТРЕОТИДА осуществляется по стандартной схеме в течение 5 суток (при тяжелом течении заболевания возможно увеличение суточной дозировки препарата до 1200 мкг инфузионно).

Показания к назначению ОКТРЕОТИДА при панкреонекрозе

1. Период гемодинамических нарушений и панкреатогенного шока [1,2,6,18,36].

Максимально раннее назначение ОКТРЕОТИДА в этой фазе течения панкреонекроза способствует быстрому купированию явлений ферментной токсемии, повышает эффективность комплексного консервативного лечения в целом и снижает показатели летальности.

2. Период функциональной недостаточности паренхиматозных органов. [2,6,18,36].

Использование стандартной схемы введения ОКТРЕОТИДА в этой фазе заболевания направлено, в первую очередь, на профилактику

прогрессирования панкреонекроза и развития одного из наиболее грозных его осложнений - острого эрозивного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

3. Период постнекротических и гнойных осложнений (закрытие наружных свищей поджелудочной железы) [21,22,23].

Путем снижения энзиматической активности и тем самым уменьшения количества секрета поджелудочной железы ОКТРЕОТИД позволяет снизить количество отделяемого из свищей, что приводит к их быстрому закрытию. В соответствии с данными, опубликованными в медицинской литературе, в большинстве случаев закрытие свищей происходит через 10-12 дней с момента начала лечения с применением ОКТРЕОТИДА.

Для получения максимального эффекта лечение Октреотидом следует начинать как можно раньше от момента возникновения симптоматики, что позволяет значительно уменьшить повреждение поджелудочной железы и окружающих тканей.

Таким образом, введение ОКТРЕОТИДА в схемы лечения больных острым панкреатитом, при условии раннего использования достаточных доз, позволяет эффективно купировать явления панкреатической токсемии, осуществлять профилактику прогрессирования панкреонекроза в период иолиорганной недостаточности и является эффективным лечебным средством для закрытия панкреатических свищей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными показаниями к назначению ОКТРЕОТИДА в хирургической гастроэнтерологии являются:

- лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений;
- лечение кровотечений из варикозных вен пищевода и кардиального отдела желудка;
- профилактика послеоперационных осложнений, вызванных хирургическим вмешательством в области поджелудочной железы;
- лечение острого панкреатита и его осложнений.

Применение ОКТРЕОТИДА по данным показаниям позволяет существенно повысить эффективность комплексного лечения больных с указанными тяжелыми патологиями.

- Введение ОКТРЕОТИДА в схему лечения больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями язвенного генеза увеличивает надежность консервативного и эндоскопического способов гемостаза, служит мерой профилактики рецидива кровотечения и позволяет уменьшить потребность в гемотрансфузии.
- Введение ОКТРЕОТИДА в схему лечения больных с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода повышает надежность консервативных мер гемостаза и служит мерой профилактики рецидива кровотечений, а также улучшает состояние печени у больных циррозом печени.
- Введение ОКТРЕОТИДА в схемы лечения больных острым панкреатитом, при условии раннего использования достаточных доз, позволяет эффективно купировать явления панкреатической токсемии, осуществлять профилактику прогрессирования панкреонекроза в период полиорганной недостаточности и является эффективным лечебным средством для закрытия панкреатических свищей.

Проведенные исследования подтвердили высокую эффективность ОКТРЕОТИДА при лечении данных заболеваний.

СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Гельфанд Б.Р., Бруневич С.З. Деструктивный панкреатит: комплексная диагностика и лечение // Новый медицинский журнал. - 1997. - №3. С. 10-13.
2. Гельфанд Б.Р., Бруневич С.З., Гройзик К.Л. Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспективы // Вестник интенсивной терапии. - 1998. - №3. - С. 19-24.
3. Гринберг А.А., Затевахин И.И., Щеголев А.А. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // - М.: Принэксpress. - 149 с.
4. Затевахин И.И., Щеголев А.А., О.М. Аль-Сабунчи. Возможности использования октреотида у больных с синдромом портальной гипертензии и кровотечением из варикозных вен пищевода. Тез. докл. VII конгресс «Человек и лекарство». - М., 2000. - С. 162.
5. Корниенко В.С. Гипоксические нарушения в стенке желудка и 12-перстной кишки при язвенных гастродуоденальных кровотечениях и пути их коррекции. Дис. к.м.н. - М., 1995. - 204 с.
6. Лысенко М.В., Мешков В.В., Урсов С.В. и др. Применение сандостатина в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита. // Военно-медицинский журнал. - 1997. №1. - С.68-70.
7. Моисеев С.В. Октреотид - перспективы клинического применения // Клиническая фармакология и терапия. - 1999. - №8 (1) . - С.73-77.
8. Скипенко О.Г., Воскресенский О.В., Шатверян Г.А. и др. Использование сандостатина при выполнении панкреодуоденальных резекций. // Анналы хирургической гепатологии. - 1996. - №1. - С.177
9. Шапошников А.В., Куракин В.Г., Найанар Р. Экономические аспекты применения сандостатина в профилактике острого послеоперационного панкреатита. // Рос. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1996. - №4. - С. 85-89.
10. Щеголев А.А. Обоснование принципов хирургического лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений Дис.д.м.н. - М., 1993. - 337 с.

11. Andruilli A., Leandro G., Clemente R., et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gaxexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. // *Aliment Pharmacol. Ther.* 1998, 12(3), 237-245.
12. Antoniola, Gandolfom, Rigo G.P., et al. *Hepatogastroenterology*, 33, 71 1986
13. Avgernois A. Approach of the management of bleeding esophageal varices: role of somatostatin. // *Digestion*, 1998, 59 (suppl.1) 1-22.
14. Avgernios A., Nevens F., Raptis S., et al. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute esophageal variceal bleeds: the European Acute bleeding esophageal episodes randomized trial. // *Lancet*, 1997, 350 (9090), 1495-1499.
15. Bassi C. The role of somatostatin and somatostatin analogues in the management of gastrointestinal diseases: prevention of complication following pancreatic surgery. 2nd united European gastroenterology week, Barcelona, July 19-24, 1993.
16. Borgeat P., La Brie R., Douin J., et al. *Biochem, Biophys, Res, Commun.* 1974. 56, 1052-9.
17. Brazeau P., Vale W., Burgus R., et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immuno-reactive pituitary growth hormone. // *Science*, 1973, 179, 77-9.
18. Choi T.M., et al. Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomized trial. // *Gut*. 1989, 30, 223-7.
19. Corragio F., et al. Clinical controlled trial of Somatostatin with Ranitidine and placebo in the control of peptic hemorrhage of the upper gastrointestinal tract // *Digestion*, 1989, 43, 190-5.
20. D'Amico G., Politi F., Morabito F. Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis. A double blind randomized pragmatic trial. // *Hepatology*, 1998, 28, 1206-1214.
21. Desport J.C., Sardin B., Bertrand H., et al. Fistulas biliaires: possible interest of somatostatin // *Presse med.* 1986, 15, 2257.
22. Di Costanzo J., Cano N., Martin J. Somatostatin in persistent gastrointestinal fistula treated by total parenteral nutrition.
23. Geerdsen J.P., Pedersen V.M., Jergard H.K. Small bowel fistulas treated with somatostatin; preliminary results // *Surgery* 1986, 100, 5 (Nov.), 811-3.
24. Grace N., Grozsmann R., Garcia-Tsao G. et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. // *Hepatology*, 1998, 28 (3), 868-880.

25. Imperiale T., Birgisson S. Somatostatin or Octreotide compared with H2-antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta analysis// *Ann. Intern.* 1997, 127 (12), 1062-1071.
26. Jenkins S.A., Baxter J.N., Corbett W., et al. A prospective randomized controlled clinical trial comparing somatostatin and vasopressin in controlling acute variceal hemorrhage. // *Drit.Med.J.* 290, 275-8; 1985
27. Jenkins S., Poulianos G., Corragio F., et al. Somatostatin in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding//*Dig.Dis.* 1998, 16(4), 214-224.
28. Kayash L., Gyr K., Keller U. et al. Somatostatin and cimetidine in peptic ulcer hemorrhage. // *Lancet*, 1980,1, 844-6.
29. Klempa L. A therapeutic trial of somatostatin (Serono) in surgery of the pancreas// Data on file, 1981.
30. Kohler E., Beglinger C., et al. Effect of a new somatostatin analogue on pancreatic functions in healthy volunteers// *Pancreas*, 1986, 1, 154-159.
31. Kraverz D., Bosch J., Teres J., et al. Comparison of intra venous somatostatin and vasopressing infusions in treatment of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 4, 442-6.
32. Lin H., Perng c., Wang K., et al. Octreotide for arrest of peptic ulcer hemorrhage - a prospective, randomized controlled trial. //*Hepatogastroenterology*, 1995, 42 (6), 856-860.
33. McKay C., Baxter J., Imrie C. A randomized controlled trial of octreotide in the management of patient with acute pancreatitis. //*Ont. J.Pancreatol.* 1997,21 (1), 13-19.
34. Sadowki D. Use of octreotide in the acute management of bleeding esophageal varices//*CanJ.Gastroenterol.* 1997, 11,339-343.
35. Uhl W. Prophylaxis of complication after pancreatic surgery. Results of multicenter in Germany. Report of a symposium held during the 24th Annual meeting of the European pancreatic Club. Ulm, Germany.
36. United Kingdom guidelines for the management of acute pan.

Производитель: ЗАО «Фарм-Синтез»,

117312, Москва, ул. Вавилова, 15.

Тел.: **(095) 124-26-90**, Факс: **(095) 129-72-40**

E-mail: info@pharm-sintez.ru

<http://www.pharm-sintez.ru>

**ПРИМЕНЕНИЕ ОКТРЕОТИДА
В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ**

Пособие для врачей
(Новые технологии)

Под ред. проф. А.А. Щеголева

Редактор И.В. Бабенкова

Подписано в печать ШЛО.2005. Формат 60x90 1/16. Бумага тип. №2.
Печать офсетная. Объем 2,75 печ. л. Тираж 100 экз. Цена договорная. Заказ 571.

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Типография ООО "Компания-Акварель"