

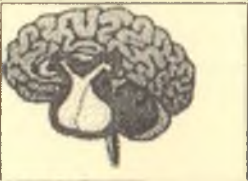



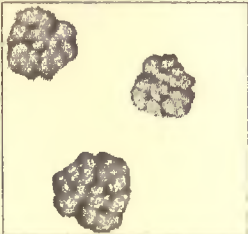
**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ
ПІДГОТОВКИ**

Пацкань Б.М., Фатула Ю.М., Росул М.В.

**ЗАСТОСУВАННЯ СОМАТОСТАТИВУ В НЕВІДКЛАДНІЙ
ХІРУРГІЧНІЙ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

Методичні рекомендації

УЖГОРОД 2013

Дія соматостатину		Клінічне застосування
Гіпофіз: <input checked="" type="checkbox"/> Секреція гормону росту, інсуліноподібного фактору росту 1, тиротропіну		Акромегалія
Підшлункова залоза: <input checked="" type="checkbox"/> Секреція ферментів (амілази, трипсину, хімотрипсину, ліпази), бікарбонатів <input checked="" type="checkbox"/> Секреція гормонів (глюкагон, інсулін) Шлунок, 12-пала кишка: <input checked="" type="checkbox"/> Секреція соляної кислоти, пепсину <input checked="" type="checkbox"/> Секреція гормонів (гастрин, холецистокінін, секретин тощо.)		Профілактика ускладнень після операцій на підшлунковій залозі: Панкреатичних нориць Кіст Абсцесів Гострого панкреатиту Гострий і хронічний панкреатит
Гемодинаміка: <input checked="" type="checkbox"/> Кровоплин в артеріях черевної порожнини <input checked="" type="checkbox"/> Тиск в системі портальної вени		Зупинка та профілактика кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ): із варикозно-розширених вен стравоходу із виразки шлунку та 12-палої кишки
Кишечник: <input checked="" type="checkbox"/> Моторика <input checked="" type="checkbox"/> Секреція гормонів (мотилін тощо) <input checked="" type="checkbox"/> Секреція води та електролітів		Рефрактерна діарея: При СНІДі При хімотерапії пухлин При нейроендокринних пухлинах ШКТ та підшлункової залози Кишкові нориці Демпінг-синдром
Надлишкова секреція гормонів: <input checked="" type="checkbox"/> Гастрин, секретин, мотилін, VIP (вазоактивний інтестинальний поліпептид), серотонін, інсулін, глюкагон Антипроліферативна дія: <input checked="" type="checkbox"/> Пухлинний рост та проліферація		Нейроендокринні пухлини ШКТ та підшлункової залози: Карциноїди (карциноїдний синдром), ВіПома, глюкагонома, інсулінома, гастринома (синдром Золлінгера-Еллісона), соматоліберинома Покази, що вивчаються в клінічних дослідженнях: Рак молочної залози, легень, простати, товстої та прямої кишки, печінки.

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,
 МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
 ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
 «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
 ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ
 ПІДГОТОВКИ**

Пацкань Б.М., Фатула Ю.М., Росул М.В.

**ЗАСТОСУВАННЯ СОМАТОСТАТИНУ В НЕВІДКЛАДНИЙ
 ХІРУРГІЧНИЙ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

Методичні рекомендації

Установа-розробник: Державний вищий навчальний заклад „Ужгородський національний університет” Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України

Укладачі:

Пацкань Б.М. к.м.н., професор, завідувач кафедри хірургічних дисциплін,
Фатула Ю.М.. к.м.н., доцент кафедри хірургічних дисциплін,
Росул М.В., к.м.н. асистент кафедри хірургічних дисциплін

Рецензенти:

Шеремет П.Ф., д.м.н., професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету УжНУ
Філіп С.С., д.м.н., професор кафедри загальної хірургії медичного факультету УжНУ

Рекомендовано Вченою радою інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету, протокол № 5 від 19 грудня 2013 року

Голова Вченої ради – завідувач кафедри громадського здоров'я інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки УжНУ, доктор медичних наук, професор Рогач І.М.

Методичні рекомендації призначені для лікарів всіх спеціальностей, перед усім хірургів різних профілів, анестезіологів, сімейних лікарів, лікарів-інтернів, а також студентів старших курсів медичних вузів.

ВСТУП

В 1973 році P.Brazeau et al. [1] виділили і охарактеризували речовину, яка мала властивості гальмувати вивільнення гормону росту, та запропонували назвати її соматостатином. В цьому ж році соматостатин (реліз-інгібітор, реліз-інгібуючий фактор соматотропіну, соматотропін-релізінг фактор, інгібуючий фактор гормону росту) був вперше синтезований в лабораторних умовах в Каліфорнії.

В 1977 році Р.Гіллемін разом з А.Шаллі отримали Нобелівську премію за наукові дослідження гормонів гіпоталамуса. Р.Гіллемін особисто виявив, що соматостатин діє по тим же самим принципам, що і більшість гормонів, які виробляються в гіпоталамусі.

Було встановлено, що соматостатин утворюється як в багаточисельних гангліях центральної нервової системи, так і поза нею, в D-клітинах слизової воротаря та дванадцятипалої кишки, та в підшлунковій залозі. Соматостатин виділяється переважно після прийому їжі, що дозволяє припускати, що його дія спрямована на регулювання рівню гормонів шлунково-кишкового тракту.

Надзвичайна зацікавленість хірургів та гастроентерологів цим гормоном пов'язана з тим, що соматостатин і його синтетичні аналоги, а саме САНДОСТАТИН® (октреотид) (NOVARTIS) мають інгібуючу дію на секрецію соляної кислоти, пепсину та гастрину в шлунку, пригнічують екзо- та ендокринну функцію підшлункової залози, моторну активність шлунково-кишкового тракту, зменшують портальний кровотік, секрецію жовчі та тонкокишкового соку, а також мають імуномодулюючу та цитопротективну дію.

Перечислені ефекти дозволили багатьом дослідникам застосовувати соматостатин і його синтетичні аналоги, а саме САНДОСТАТИН®, при кровотечах з шлунково-кишкового тракту, спричинених виразковою хворобою, портальною гіпертензією та ерозивними гастритами, для профілактики післяопераційних ускладнень при операціях на підшлунковій залозі, а також при лікуванні нориць травного тракту, які супроводжуються великою кількістю виділень секрету. Синтетичний аналог соматостатину, розроблений російською фармацевтичною компанією ЗАТ “Фарм-Синтез” носить назву ОКТРЕОТИД. Масовий випуск ОКТРЕОТИДА дозволить забезпечити препаратом потреби Росії та країн СНД.

РОЛЬ СОМАТОСТАТИНА В РЕГУЛЯЦІЇ ДІЯЛЬНОСТІ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Встановлено, що соматостатин виконує функції місцевого регулятора секреції гормонів. Ефекти гормональної дії соматостатина реалізуються ендокринним, екзокринним, нейрокринним та особливо паракринним шляхами. Останній шлях дії забезпечує безпосередній міжклітинний контакт між гормонпродукуючою дельта-клітиною та клітиною-мішенню, що, можливо, визначає специфічність дії соматостатину. Пригнічення виділення шлункового

соку та пепсина відбувається, по крайній мірі частково, безпосередньо в парієтальних клітинах та основних клітинах залоз слизової шлунку.

Механізм дії соматостатину на функцію шлунково-кишкового тракту до теперішнього часу являється предметом досліджень. Відомо, що соматостатин стимулює утворення с-АМР in vitro (АМФ – аденозин-моно-фосфат), який грає основну роль в процесі секреції гормонів. Соматостатин перешкоджає процесу проникнення кальцію всередину секреторних клітин, що було продемонстровано в експерименті на ізольованій групі клітин підшлункової залози.

По мірі накопичення експериментального та клінічного матеріалу були виявлені та описані різноманітні види інгібуючої дії соматостатину, а саме на процеси шлунково-кишкової секреції та викиду гормонів, синтезованих в органах шлунково-кишкового тракту, а також інгібування і деяких інших функцій шлунково-кишкового тракту.

СИНТЕТИЧНИЙ АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНУ – САНДОСТАТИН®

Основні механізми дії САНДОСТАТИНУ®.

САНДОСТАТИН® представляє собою синтетичний октапептид, який є похідним природного гормону соматостатину. Маючи більшість ефектів соматостатина, він має більш виражену активність та спорідненість до соматостатинових рецепторів, а також більш тривалий, ніж у соматостатину, період дії в організмі. Це пояснюється тим, що більша частина (65%) препарату в плазмі зв'язана з білками (переважно ліпопротеїнами). Метаболічна стабільність препарату, як в плазмі, так і в тканинах, малий об'єм розподілу і низький кліренс синтетичного САНДОСТАТИНА® забезпечують його тривалу дію (до 10 – 12 годин) і високу біологічну активність навіть після одноразової підшкірної ін'єкції. Фармакологічний ефект САНДОСТАТИНА® прямо пропорційний його концентрації в плазмі і не залежить від способу введення [2, 3].

Доведено, що пригнічення шлункової секреції являється первинним і пов'язано з безпосередньою дією САНДОСТАТИНА® на обкладку клітини шлунку. В зв'язку з цим імовірно існування в шлунку рецепторів соматостатину, по аналогії з наявністю H₂-рецепторів. В той же час доведено, що САНДОСТАТИН® викликає зниження рівню базального гастрину на 35 – 40%, а також гальмує виділення стимульованого гастрину. Припускається, що гальмування вивільнення гастрину може являтися первинним механізмом, який призводить до інгібування шлункової секреції (паракринна дія САНДОСТАТИНА®).

Відомо, що САНДОСТАТИН® має інгібуючий вплив на моторику шлунку, затримуючи евакуацію і знижуючи градієнт антро-дуоденального тиску. В той же час перистальтична активність дванадцятипалої кишки при введенні цього пептиду посилюється. Зниження моторної активності відбувається внаслідок пригнічення вивільнення мотиліну, а також взаємодії зі специфічними

рецепторами клітинних мембран та послідуною стимуляцією аденілатциклази.

САНДОСТАТИН® викликає помітне зменшення магістрального мезентеріального кровотоку, спричиняючи пряму дію на гладенькі м'язи мезентеріальних судин.

Висока ефективність САНДОСТАТИНУ® у відношенні інгібування шлункової секреції, а також його здатність зменшувати кровоплин в органах черевної порожнини послужили основою для його використання при стравохідних та гастродуоденальних кровотечах. Підвищуючи рН шлункового соку до 7,0 – 7,5, САНДОСТАТИН® спричиняє підсилення агрегації тромбоцитів, що сприяє спонтанному гемостазу і перешкоджає лізису тромба в дефекті судинної стінки при кровотечах.

САНДОСТАТИН®, як і соматостатин, має виражену цитопротективну дію, яка реалізується через блокаду цитокиногенезу та продукції простагландинів.

Таким чином, основними фармакодинамічними ефектами САНДОСТАТИНУ®, які застосовуються в гастроентерологічній практиці, являються:

- Пригнічення виділення шлункового соку, гастрину та пепсину.
- Зменшення вісцерального кровотоку та зниження тиску в системі ворітної вени.
- Пригнічення секреції підшлункової залози, жовчного міхура та кишечника.
- Цитопротективна дія по відношенню до клітин паренхіми підшлункової залози, печінки, шлунку та кишечника.

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ САНДОСТАТИНА®

Показання до призначення САНДОСТАТИНА® в хірургічній клініці найтіснішим чином пов'язані з вищевказаними ефектами.

Препарат показаний для:

1. Лікування кровотеч при гастродуоденальних виразках.
2. Лікування кровотеч при ерозивних та геморагічних гастритах.
3. Лікування кровотеч при варикозному розширенні вен (ВРВ) стравоходу.
4. Профілактики панкреатичних ускладнень при операціях і маніпуляціях в гепатопанкреатодуоденальній зоні.
5. Лікування гострого панкреатиту.
6. Лікування нориць підшлункової залози, жовчного міхура та шлунково-кишкового тракту.
7. Лікування нейроендокринних пухлин (глюкагоном, інсуліном, соматоліберином, гастрином).
8. Лікування рефрактерної діареї при:
 - нейроендокринних пухлинах (ВІПомах, карциноїдах, синдромі Золлінгера-Еллісона)
 - СНДі
 - хіміотерапії злоякісних пухлин.

Призначення САНДОСТАТИНА® (стандартне дозування)

По 100 – 300 мкг підшкірно 2 – 4 рази на день протягом 5 днів в залежності від важкості захворювання. Максимальне призначення препарату в добовій дозі до 1500 мкг п/шкірно. Можливе використання внутрішньовенного шляху введення (в/в інфузії по 25 – 50 мкг/годину).

Застереження та протипокази

Застереження:

Слід мати на увазі, що в поодиноких випадках у хворих з нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози на фоні терапії САНДОСТАТИНОМ® можливий раптовий рецидив симптомів. Препарат слід призначати з обережністю пацієнтам з цукровим діабетом, які отримують інсулін, та в періоди вагітності і годування груддю. При лікуванні пацієнтів з кровотечею з варикознорозширених вен стравоходу та шлунку обов'язковий контроль рівня глюкози крові.

Побічні ефекти:

- В місці підшкірного введення препарату можливі неприємні відчуття.
- В рідкісних випадках описані – анорексія, нудота, блювота, переймоподібний біль в животі, метеоризм, послаблення стільця, діарея, стеаторея, біль в епігастральній ділянці, напруження черевної стінки (частоту виникнення побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту можна зменшити, збільшуючи проміжки між прийомами їжі та введенням САНДОСТАТИНУ®).
- Зниження толерантності до глюкози; рідко – стійка гіперглікемія, гіпоглікемія.
- В окремих випадках – порушення функції печінки. У 10 – 20% пацієнтів, **які тривало отримували САНДОСТАТИН®**, повідомлялося про виникнення конкрементів у жовчному міхурі.

Протипокази: підвищена чутливість до препарату.

Взаємодія: САНДОСТАТИН® знижує всмоктування в кишечнику циклоспорину і сповільнює всмоктування циметидину.

ЗАСТОСУВАННЯ САНДОСТАТИНУ В ХІРУРГІЧНІЙ КЛІПЦІ

Застосування САНДОСТАТИНУ® при виразкових гастродуоденальних кровотечах

Доведено, що застосування синтетичного аналога соматостатину при гострих сильних шлунково-кишкових кровотечах з виразок та ерозій сприяло припиненню кровотеч у 80% хворих, в той час як застосування контрольного препарату було неефективним [4]. Ці результати в подальшому були підтверджені в шістьох порівняльних клінічних дослідженнях і більш, ніж в 250 документально зареєстрованих випадках [5, 6, 7, 8, 4, 9].

Можливість застосування САНДОСТАТИНА® для зупинки виразкових кровотеч розглядається у відповідності з класифікацією кровотеч за Forrest (1987).

Класифікація виразкових гастродуоденальних кровотеч за Forrest (1987) (модифікація В.І.Нікішаєва, 2003 [10])

F-I – триваюча кровотеча:

F-I-A – струминна (артеріальна) кровотеча з виразки

F-I-B – краплинна (венозна) кровотеча з виразки (просочування)

F-I-x – кровотеча з-під щільно фіксованого згортку

F-II – кровотеча, що зупинилася:

F-II-A – тромбовані судини на дні виразки (червоні, чорні, білі)

F-II-B – фіксований згортку, який закриває виразку (червоний, чорний, білий)

F-II-C – дрібні тромбовані судини (чорні крапки).

F-III – кровотеча відсутня: дефект під фібрином.

Зупинка триваючої кровотечі з виразки із застосуванням САНДОСТАТИНУ®

Повільну краплинну (Forrest I-B) венозну кровотечу з виразки вдається зупинити у 88 – 100% [6] пацієнтів за допомогою внутрішньовенного введення САНДОСТАТИНУ® в дозі 1200 мкг на добу. Зазвичай рекомендується режим дозування САНДОСТАТИНУ® при даній патології – 100 мкг в/в струминно, а далі довенні інфузії по 25 – 50 мкг/годину протягом 1 – 5 днів.

Струминна артеріальна кровотеча з виразки (Forrest I-A) як правило не піддається ефективній зупинці при застосуванні САНДОСТАТИНУ®, і такі хворі підлягають ендоскопічній зупинці кровотечі або операції.

Найбільш доцільно застосовувати САНДОСТАТИН® у пацієнтів, котрим в силу якихось причин неможливо провести ендоскопічну зупинку кровотечі, а важкість їх стану, обумовлена супутньою патологією, створює надзвичайно високий ризик оперативного втручання.

Профілактика пеніву виразкової кровотечі

Пацієнти з високим ризиком повторної кровотечі з виразки підлягають терміновому хірургічному втручання, мета якого виконати операцію до виникнення рецидиву геморагії, тобто в більш сприятливих умовах, після повноцінної та швидкої передопераційної підготовки.

За умови, якщо пацієнт похилого та старечого віку, з важкою супутньою патологією, в зв'язку з чим ризик оперативного втручання вкрай високий, консервативне лікування, що проводиться в таких випадках, має розглядатися, як вимушена міра. Введення в лікувальну програму таких хворих САНДОСТАТИНУ® по 100 – 200 мкг 3 рази на добу протягом 3 – 5 днів дозволяє уникнути рецидиву кровотечі не менше, ніж у 52% пацієнтів [7]

(Додаток, малюнок 1). А за нашими даними подібна схема призначення САНДОСТАТИНА® дозволяє уникнути рецидиву виразкової кровотечі в понад 70% випадків.

Для вирішення питання про тактику ведення хворих з гастродуоденальними кровотечами і застосуванням САНДОСТАТИНА® в комплексному лікуванні доцільно використовувати наступні критерії та алгоритм (Таблиця 1 та Схема 1).

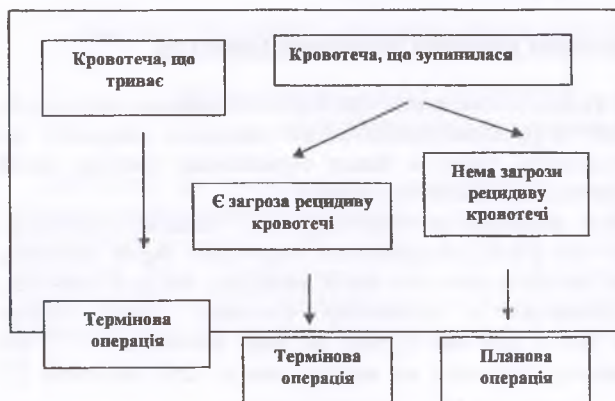
Таблиця 1

Критерії загрози рецидиву виразкової кровотечі:

- ❖ **Абсолютні:**
 - Велика кальозна виразка як джерело кровотечі. (розміри > 3 см для шлункової виразки і > 2 см для дуоденальної виразки)
 - Гемоглобін < 50 г/л при поступленні хворого до стаціонару.
- ❖ **Відносні:**
 - Будь-яка кровотеча, зупинена ендоскопічно.
 - Ендоскопічна характеристика гемостазу (тип стигмати):
 - наявність видимої судини у виразці без кровотечі – 50%;
 - виразка з фіксованим згортком – 30%;
 - виразка з червоними чи чорними крапками – до 10%
 - Висока інтенсивність крововтрати чи колапс в анамнезі.
 - Діаметр > 1,3 см для виразки шлунку.
 - Діаметр > 0,8 см для виразки дванадцятипалої кишки.
 - Супутня патологія в стадії суб- та декомпенсації:
 - захворювання печінки (гепатит, цироз);
 - захворювання серцево-судинної системи;
 - неспецифічні захворювання легень;
 - цукровий діабет;
 - злоякісні пухлини;
 - захворювання крові.

Схема 1.

Хірургічна тактика при виразкових гастродуоденальних кровотечах (П.І.Затевахін, 1996)



Застосування САНДОСТАТИНУ® в перед- та післяопераційному періодах

В зв'язку з високою загрозою рецидиву виразкової кровотечі частина пацієнтів підлягає терміновим оперативним втручанням [11, 12]. Коротка передопераційна підготовка цих хворих проводиться, як правило, протягом 12 – 36 годин, та спрямована на нормалізацію волемічних показників (переливання розчинів колоїдів та кристалоїдів а також препаратів та компонентів крові), корекцію супутніх захворювань і раціональну антибіотикопрофілактику.

Завдяки потужному пригніченню шлункової секреції і відсутності негативного впливу на тканинний кровоплин в слизовій шлунку САНДОСТАТИН® може і застосовується з метою профілактики рецидиву кровотечі в ході передопераційної підготовки. Останнє вигідно відрізняє САНДОСТАТИН® від інших антисекреторних препаратів, які застосовуються при шлунково-кишкових кровотечах (H₂-блокатори, блокатори “протонної помпи”) і викликають зниження кровотоку разом з пригніченням шлункової секреції [13]. Деяке пригнічення гастродуоденальної моторики, що викликається САНДОСТАТИНОМ®, створює для шлунку стан так званого “фізіологічного спокою” і являється додатковим фактором профілактики рецидиву геморагії. З цією метою САНДОСТАТИН® призначається по 100 – 200 мкг п/шкірно 3 рази на день. Рекомендується продовжити терапію САНДОСТАТИНОМ® на протязі перших трьох діб раннього післяопераційного періоду. Останнє являється додатковою профілактикою “місцевих” післяопераційних ушкоджень шлунку, 12-палої кишки та підшлункової залози, запобігає виникненню гострих гіпоксичних ерозій та анастомозиту [14, 12].

Покази до призначення САНДОСТАТИНУ® в межах даної тактики

1. САНДОСТАТИН®, як спосіб зупинки триваючої кровотечі з виразки.
2. Передопераційна підготовка з САНДОСТАТИНОМ® хворих із загрозою рецидиву кровотечі.
3. Профілактика розвитку повторної кровотечі з виразки у хворих із високим ступенем операційного ризику, які не підлягають операції.

Таким чином, введення САНДОСТАТИНУ® в схему лікування хворих з гострими гастродуоденальними кровотечами виразкового генезу збільшує надійність консервативного та ендоскопічного способів гемостазу, служить мірою профілактики рецидиву кровотечі, а у хворих з високим ступенем операційного ризику, які не підлягають оперативному втручання, забезпечує можливість зупинки кровотечі і надійність гемостазу, і навіть зменшення потреби в гемотрансфузії.

Кровотеча із ВРВ стравоходу

Призначення САНДОСТАТИНУ® при кровотечах із варикозних вен стравоходу та кардіального відділу шлунку внаслідок портальної гіпертензії також пов'язано з його основними фізіологічними ефектами:

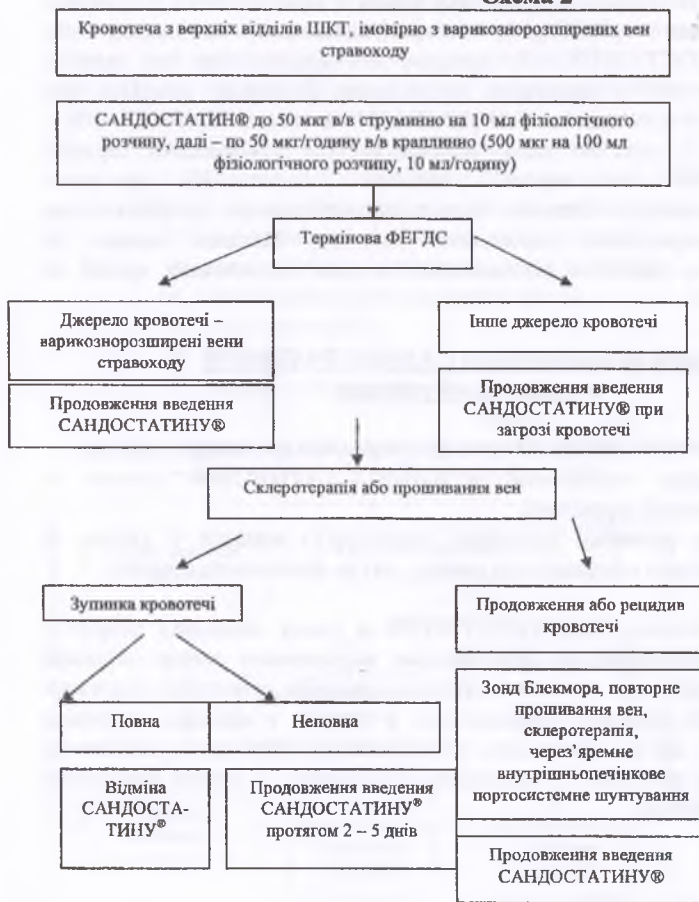
1. Зниження портального кровотоку (при стандартній схемі введення на 15 – 71% від вихідного).
2. Пригнічення шлункової кислотопродукції.

За даними Jenkins et al [8], САНДОСТАТИН® підвищує ефективність склеротерапії та збільшує виживаємість хворих з кровотечами з варикознорозширених вен стравоходу.

Зупинка кровотечі із ВРВ стравоходу, яка триває

Застосування САНДОСТАТИНУ® при кровотечах з варикознорозширених вен стравоходу проводиться за наступним алгоритмом (Sadowski, 1997) (Схема 2).

Схема 2



Використання даної схеми введення САНДОСТАТИНУ® з одночасним застосуванням зонда-обтуратора дозволяє досягти стійкого гемостазу у 64 – 80% пацієнтів з триваючою кровотечею [2, 15, 16, 17].

Профілактика рецидиву кровотечі із ВРВ стравоходу

Використання стандартної схеми (ін'єкція САНДОСТАТИНУ® по 100 мкг 3 рази на добу підшкірно протягом 5 діб) дозволяє знизити кількість рецидивів кровотечі після її зупинки і після видалення зонда-обтуратора до 20% [13, 18, 19].

Необхідно відмітити, що ефективність САНДОСТАТИНУ® при даній патології достовірно перевищує дані, отримані при застосуванні вазопресина та β-блокаторів [19, 20].

Крім того, слід відмітити, що застосування САНДОСТАТИНУ® у хворих з цирозом печінки не тільки знижує ризик кровотечі з варикознорозширених вен стравоходу, але і покращує функцію печінки.

Таким чином, введення САНДОСТАТИНУ® в схему лікування хворих з кровотечею із варикознорозширених вен стравоходу підвищує надійність консервативних мір гемостазу і служить мірою профілактики рецидиву кровотечі, а також покращує функціональний стан печінки у хворих з цирозом печінки.

ЗАХВОРЮВАННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Застосування САНДОСТАТИНА® для профілактики післяопераційного панкреатиту

Для попередження післяопераційних панкреатитів у хворих, які перенесли оперативне втручання на органах верхнього поверху черевної порожнини (підшлунковій залозі, жовчєвєдних шляхах, шлунку та селезінці) багатьма авторами застосовується САНДОСТАТИН® [21, 22, 23]. Доцільно також його використання для попередження ускладнень з боку підшлункової залози після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРПХГ) або ендоскопічних операцій на фатеровому соску чи холедосі (ендоскопічна папілотомія, ендоскопічна санація холедоха, ендоскопічна супрадуоденальна холедоходуоденостомія).

За даними мета-аналізу чотирьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень (n = 963), проведених Friess із співробітниками (1995), САНДОСТАТИН® знижує частоту ускладнень після операцій на підшлунковій залозі (нориць, псевдокіст, абсцесів, гострого панкреатита) [24].

Аналогічні дані були отримані Fourtanier et al. (1998) в багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні [24] (Додаток, малюнок 10).

Частота розвитку гострого панкреатиту після ендоскопічних маніпуляцій в панкреатодуоденальній зоні, таких, як ЕРПХГ та ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) сягає 2 – 3%. Недивлячись на невисоку частоту даного ускладнення, воно може представляти загрозу для життя хворого, в зв'язку з чим рекомендується проводити таким пацієнтам профілактичне призначення САНДОСТАТИНУ®.

За даними досліджень, проведених Bassi із співробітниками, САНДОСТАТИН® надійно знижує ризик ускладнень після ЕРПХГ.

Зменшення частоти патологічного підвищення рівня сироваткової амілази ($p < 0,01$), ліпази ($p < 0,05$) і болів (за типом панкреатичних) при профілактичному застосуванні САНДОСТАТИНА® в порівнянні з контрольною групою було досягнуто також в інших дослідженнях [25, 26, 21, 27, 28].

Необхідно відмітити окремі повідомлення про можливе підвищення тону сфінктера Одді під впливом САНДОСТАТИНУ®, що призводить в ряді випадків до деякого порушення відтоку панкреатичного секрету, що може нівелювати ефект інгібування продукції панкреатичних ферментів.

У відповідності з цим, САНДОСТАТИН® рекомендується призначати за 1 годину до ендоскопічної операції в дозі 100 мкг підшкірно і продовжити в стандартному дозуванні (по 100 мкг п/шкірно 3 рази на добу на протязі наступних 5 діб).

Застосування САНДОСТАТИНУ® для лікування гострого деструктивного панкреатиту (ГДП) (панкреонекрозу) та його ускладнень

За даними Fiedler (1996), застосування САНДОСТАТИНУ® знижує смертність хворих гострим панкреатитом з важким перебігом [24]. Аналогічні дані отримані Andriulli et al. (1998) при мета-аналізі 8 досліджень [33]. Призначення САНДОСТАТИНА® здійснюється за стандартною схемою протягом 5 діб (при важкому перебігу захворювання можливо збільшення добової дози препарату до 1200 мкг інфузійно).

Показами до призначення САНДОСТАТИНУ® при панкреонекрозі являються:

1. Період гемодинамічних порушень.

Максимально раннє призначення САНДОСТАТИНА® в цій фазі перебігу панкреонекрозу сприяє швидкому зникненню явищ ферментної токсемії, підвищує ефективність комплексного консервативного лікування в цілому і знижує показники летальності [25, 26, 27, 29, 30].

2. Період функціональної недостатності паренхіматозних органів.

Використання стандартної схеми введення САНДОСТАТИНА® в цій фазі захворювання спрямоване в першу чергу на профілактику прогресування панкреонекрозу і розвитку одного з найбільш грізних його ускладнень – гострої кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [25, 26, 29, 30].

3. Період постнекротичних та гнійних ускладнень (закриття зовнішніх нориць підшлункової залози).

Шляхом зниження ензиматичної активності і, тим самим, зменшення кількості секрету підшлункової залози, САНДОСТАТИН® дозволяє знизити кількість виділень з нориць, що призводить до їх швидкого закриття. У відповідності з даними, опублікованими в медичній літературі, в більшості випадків закриття нориць відбувається через 10 – 12 днів з моменту початку лікування із застосуванням САНДОСТАТИНА® [31, 32, 33].

Для отримання максимального ефекту лікування САНДОСТАТИНОМ® слід починати якомога раніше з моменту виникнення симптоматики, що дозволяє значно зменшити пошкодження підшлункової залози та оточуючих тканин.

Таким чином, введення САНДОСТАТИНА® у схеми лікування хворих гострим панкреатитом за умови раннього використання достатніх доз дозволяє ефективно знизити явища панкреатичної токсемії, здійснювати профілактику виникнення та прогресування панкреонекрозу і тим самим попереджати виникнення поліорганної недостатності, а за умови сформованої панкреатичної нориці являється ефективним лікувальним засобом.

РЕЗЮМЕ

Основними показами до призначення препарату в хірургічній гастроентерології являються:

- Лікування виразкових гастродуоденальних кровотеч.
- Лікування кровотеч з варикозних вен стравоходу та кардіального відділу шлунку.
- Профілактика післяопераційних ускладнень, викликаних хірургічним втручанням в області підшлункової залози.
- Лікування гострого панкреатита та його ускладнень.

Застосування САНДОСТАТИНА® за даними показами дозволяє істотно збільшити можливості комплексного лікування хворих з вказаними важкими патологіями:

- Таким чином, введення САНДОСТАТИНУ® в схему лікування хворих з гострими гастродуоденальними кровотечами виразкового генезу збільшує надійність консервативного та ендоскопічного способів гемостазу, служить мірою профілактики рецидиву кровотечі, а у хворих з високим ступенем операційного ризику, які не підлягають оперативному втручання, забезпечує можливість зупинки кровотечі і надійність гемостазу, і навіть зменшення потреби в гемотрансфузії.
- Введення САНДОСТАТИНА® в схему лікування хворих з кровотечею з варикознорозширених вен стравоходу підвищує надійність консервативних мір гемостазу та служить мірою профілактики рецидиву кровотечі, а також покращує функціональний стан печінки у хворих цирозом печінки.
- Таким чином, введення САНДОСТАТИНА® у схеми лікування хворих гострим панкреатитом за умови раннього використання достатніх доз дозволяє ефективно знизити явища панкреатичної токсемії,

здійснювати профілактику виникнення та прогресування панкреонекрозу і тим самим попереджати виникнення поліорганної недостатності, а за умови сформованої панкреатичної норичі являється ефективним лікувальним засобом.

Проведені дослідження підтвердили високу ефективність САНДОСТАТИНУ® при лікуванні даних захворювань у хірургічних хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Brazeau P., Vale W., Burgus R., et al. // Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immuno-reactive pituitary growth hormone // *Science* 179, 77 – 9; 1973.
2. Моисеев С.В. // Октреотид – перспективы клинического применения // *Клиническая фармакология и терапия* // 1998/8 (1), с. 73 – 77.
3. Kohler E., Beglinger C., et al. // Effect of new somatostatin analogue on pancreatic functions in healthy volunteers // *Pancreas* 1986; 1, p. 154 – 159.
4. Kayassh L., Gyr K., Keller U., et al. // Somatostatin and cimetidine in peptic ulcer hemorrhage // *Lancet* 1, 844-6; 1980.
5. Borgeat P., La Brie R., Douin J., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 56, 1052-9; 1974.
6. 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* 43, 190-5, 1989.
7. 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.
8. Jenkins S., Poulianos G., Corragio F., et al. // Somatostatin in the treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Dig.Dis.* 1998, 16 (4), 214 – 224.
9. 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.
10. Нікішаєв В.І. // Ендоскопічна діагностика та мініінвазивна ендохірургія при кровотечах з гастродуоденальних виразок та варикозно-розширених вен стравоходу і шлунку // *Дис. ...докт. мед. наук, Київ, 2003, с. 7.*
11. Гринберг А.А., Затевахин И.И., Щеголев А.А. // Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // *Москва, Принэкспресс, с. 149.*
12. Щеголев А.А. // Обоснование принципов хирургического лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений // *Дис. ...докт. мед. наук, Москва, 1993, с. 337.*
13. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Аль-Сабунчи О.М. // Возможности использования октреотида у больных с синдромом портальной

- гипертензии и кровотечением из варикозных вен пищевода // *Тез. докл. VII Конгресс “Человек и лекарство”, Москва, 2000, с. 162.*
14. Корниенко В.С. // Гипоксические нарушения в стенке желудка и 12-перстной кишки при язвенных гастродуоденальных кровотечениях и пути их коррекции // *Дис. ...канд. мед. наук, Москва, 1995, с. 204.*
15. Avgernois A. // Approach of the management of bleeding esophageal varices: role of somatostatin // *Digestion*, 1998, 59 (suppl. 1) 1 – 22.
16. 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.
17. Sadowski D. // Use of octreotide in the acute management of bleeding esophageal varices // *Can. J. Gastroenterol.* 1997, 11, 339 – 343.
18. Avgernois 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.
19. D’Amico G., Politi F., Morabito A. // Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis. A double blind randomized pragmatic trial. // *Hepatology*, 1998, 28, 1206 – 1214
20. Kravets D., Bosch J., Teres J., et al. // Comparison of intravenous somatostatin and vasopressin infusions in treatment of acute variceal hemorrhage // *Hepatology* 4, 442-6; 1984.
21. Скипенко О.Г., Воскресенский О.В., Шатверян Г.А., и др. // Использование сандостатина при выполнении панкреатодуоденальных резекций // *Анналы хирургической гепатологии, 1996/1, с. 177.*
22. 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.
23. Klejupa I. // A therapeutic trial of somatostatin (Serono) in surgery of the pancreas // *Data on file; 1981.*
24. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Аль-Сабунчи О.А., Волков Р.Ю., Тадевосян А.А. // Применение Октреотида в гастроэнтерологии // *Пособие для врачей, Москва, 2000, с. 17 – 20.*
25. Гельфанд Б.Р., Бруневич С.З., Гройзик К.Л. // Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспектива // *Вестник интенсивной терапии, 1998/3, с. 19 – 24.*
26. 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.*
27. Гельфанд Б.Р., Бруневич С.З. // Деструктивный панкреатит: комплексная диагностика и лечение // *Новый медицинский журнал, 1997/3, с. 10 – 13.*
28. Шапошников А.В., Куракин В.Г., Найанар Р. // Экономические аспекты применения сандостатина в профилактике острого послеоперационного

- панкреатита // Росс. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1996/4, Москва, с. 85 – 89.
29. Choi T.M. et al. // Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomized rial // Gut. 30, 223 – 7; 1989.
30. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut. 1998, 42 (Suppl 2), 1 – 13.
31. Desport J.C., Sardin B., Bertrand H., et al. // Fistulas biliaires: possible interet de la somatostatine // Presse med. 15, 2257; 1986.
32. Di Costanzo J., Cano N., Martin J. // Somatostatin in persistent gastrointestinal fissura treated by total parenteral nutrition // Data in file.
33. Geerdsen J.P., Pedersen V.M., Jergard H.K. // Small bowel fistulas treated with somatostatin; preliminary results // Surgery 100, 5 (Nov.), 811 – 3; 1986.
34. Andruilli A., Leandro G., Clemente R., et al. // Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. // Aliment Pharmacol. Ther., 1998, 12 (3), 237 – 245.
35. 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 // Brit. Med. J. 290, 275 – 8; 1985.
36. McKay C., Baxter J., Imrie C. // A randomized controlled trial of octreotide in the management of patients with acute pancreatitis // Int. J. Pancreatology 1997, 21 (1), 13 – 19.
37. Ulm W. // Prophylaxis of complication after pancreatic surgery. Results of multicenter trial in Germany. Report of a symposium held during the 24th Annual meeting of the European pancreatic Club. // Ulm, Germany.

NOVARTIS
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАТВЕРДЖЕНО

Бюро реєстрації лікарських засобів МОЗ України

Реєстраційне посвідчення

№ П.06.99/00737 від 25.06.1999 р.

ІНСТРУКЦІЯ (скорочено) для медичного застосування препарату:
САНДОСТАТИН® (SANDOSTATIN®)

Міжнародна назва: Октреотид

Основні фізико-хімічні властивості: Прозорий безбарвний розчин

Склад: 1 мл ін'єкційного розчину містить 50, 100, 200 або 500 мкг октреотиду (у формі вільного пептиду).

Допоміжні речовини: молочна кислота, манітол, фенол, натрію гідрокарбонат, вода для ін'єкцій.

Форма випуску: Розчин для ін'єкцій.

Фармакологічна група: Синтетичний октапептид, похідне природного гормону соматостатину з аналогічними фармакологічними ефектами.

Фармакологічні властивості: Сандостатин – синтетичний октапептид, який є похідним природного гормону соматостатину і має схожі з ним фармакологічні ефекти, але значно більшу тривалість дії. Препарат пригнічує патологічно підвищену секрецію гормону росту (ГР), а також пептидів і серотоніну, які продукуються в гастро-ентеропанкреатичній ендокринній системі.

Фармакокінетика: Після підшкірного введення Сандостатин швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація препарату в плазмі досягається в межах 30 хвилин. Зв'язування з білками плазми складає 65%. Зв'язування Сандостатину з форменими елементами крові вкрай незначні. Об'єм розподілу складає 0,27 л/кг. Загальний кліренс складає 160 мл/хв. Період напіввиведення після підшкірної ін'єкції препарату складає 100 хвилин. Після внутрішньовенного введення виведення препарату здійснюється у 2 фази, з періодами напіввиведення 10 і 90 хвилин відповідно.

Показання для застосування: Зупинка кровотеч і профілактика рецидивів кровотеч з варикознорозширених вен стравоходу у хворих з цирозом печінки.

Спосіб застосування та дози: Для профілактики ускладнень після операцій на підшлунковій залозі препарат вводять підшкірно по 0,1 мг 3 рази на добу протягом 7 послідовних днів, починаючи з дня операції (в крайньому разі, за 1 годину до лапаротомії). При кровотечі з варикознорозширених вен стравоходу вводять препарат у дозі 25 мкг/год шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів. Сандостатин можна розводити ізотонічним розчином натрію хлориду.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Сандостатин зменшує всмоктування циклоспорину і сповільнює всмоктування циметидину. У хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін, Сандостатин може знижувати потребу в інсуліні.

Умови і строки зберігання: Тривале зберігання ампул і багатодозових флаконів Сандостатину: температура 2 – 8°C, захищати від впливу світла. В процесі використання ампули і флакони можна тримати при кімнатній температурі до 2 тижнів.

Виробник: Novartis Pharma AG

Адреса: Lichtstrasse 35, ch-4002 Basle, Switzerland

1915000699

UA.SW/01

ДЛЯ НОТАТОК

Навчальне видання

Пацкань Богдан Михайлович
Фатула Юрій Михайлович
Росул Мирослав Васильович

**ЗАСТОСУВАННЯ СОМАТОСТАТИНУ В НЕВІДКЛАДНІЙ
ХІРУРГІЧНІЙ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

Методичні рекомендації

Підписано до друку 26.12.2013 р. Формат 60x90/16

Папір друкарський. Друк офсетний.

Умовн. друк. арк. 0,87

Наклад 100 прим.

Розтиражовано з готових оригінал-макетів

ПП Данило С.І.

м. Ужгород, пл. Ш.Петефі, 34/1

Тел.: 61-23-51