

УДК 616.14-002.7

КОПЧАК В.М., ХОМЯК І.В., КОПЧАК К.В., ДУВАЛКО О.В., АНДРОНИК С.В., ПЕРЕРВА Л.О., СЕРДЮК В.П., ШЕВКОЛЕНКО Г.Г., ХАНЕНКО В.В.

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, м. Київ

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПРЕПАРАТІВ — АНАЛОГІВ СОМАТОСТАТИНУ ПРИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ НА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ

Резюме. Стаття присвячена застосуванню аналогів соматостатину у пацієнтів, які прооперовані з приводу патології підшлункової залози. Наведені дані дослідження ефективності препарату Октра[®] з іншими аналогами соматостатину для профілактики ускладнень при операціях на підшлунковій залозі.

Ключові слова: соматостатин, підшлункова залоза, операція, ускладнення, Октра[®].

Вступ

Роль аналогів соматостатину в попередженні панкреатичних нориць залишається неясною. Тільки в 5 із 10 рандомізованих досліджень було відмічено вірогідне зменшення частоти виникнення панкреатичних нориць після використання октреотиду (Friess H., 1995; Montorsi M., 1995; Lowy A., 1997; Yeo C., 2000; Li-Ling J., 2001; Gouillat C., 2001; Sarr M., 2003; Shan Y., 2003; Falconi M., 2004; Suc B., 2004). У метааналізі Connor S. та співавт. (2005) показали, що застосування аналогів соматостатину вірогідно зменшує кількість панкреатичних ускладнень.

Октреотид — синтетичний октапептид, близький за структурою й дією до ендогенного (природного) соматостатину, але відрізняється більш стабільною та тривалою дією. При підшкірному введенні швидко і повністю всмоктується, C_{max} становить 25–30 хв, $T_{1/2}$ — 100 хв; виділяється нирками.

Серед інших одним із показань до застосування є профілактика ускладнень після операцій на підшлунковій залозі. Для профілактики ускладнень після операцій на підшлунковій залозі першу дозу 0,1 мг вводять підшкірно за 1 годину до лапаротомії, потім після операції вводять підшкірно по 0,1 мг 3 рази на добу протягом 7 наступних днів. (Інструкція до медичного застосування препарату Октра[®].)

На вітчизняному ринку існує велика кількість препаратів — аналогів соматостатину, що різняться за формами випуску, ціною та ефективністю. Зазвичай нами використовувалися вітчизняні та імпортовані препарати октреотиду та ланреотиду. Протягом останнього року нами був апробований вітчизняний препарат октреотиду Октра[®] виробництва компанії «Фармак».

Мета роботи: порівняти ефективність препарату Октра[®] з іншими аналогами соматостатину для профілактики ускладнень при операціях на підшлунковій залозі.

Матеріали та методи

У 2012 році нами проліковано 208 пацієнтів, яким призначалися аналоги соматостатину. Серед них: виконано 158 резекцій підшлункової залози з приводу пухлинних, кістозних та запальних уражень підшлункової залози (із них 11 в лапароскопічному варіанті), проліковано 27 пацієнтів із різними формами гострого панкреатиту та загострення хронічного панкреатиту; у 23 пацієнтів — при виконанні ЕРПХГ з метою профілактики післяопераційного панкреатиту. Жінок було 76 (36,5 %), чоловіків — 132 (63,5 %). Середній вік хворих становив $52,3 \pm 11,0$ року (від 17 до 78 років).

До нашого дослідження увійшли 158 пацієнтів, яким виконувалися резекційні операції на підшлунковій залозі. Усі пацієнти розподілені на 2 групи: основна — 94 пацієнти (59,5 %), яким призначався препарат Октра[®]; та контрольна група — 64 пацієнти (40,5 %), яким призначалися інші аналоги соматостатину.

У групі пацієнтів із резекціями підшлункової залози виконувалися такі операції: панкреатодуоденальна резекція — 94 (59,5 %), дистальна резекція підшлункової залози — 48 (30,4 %), енуклеція пухлини підшлункової залози — 12 (7,6 %), центральна резекція підшлункової залози — 4 (2,5 %). Особливо виділяємо пацієнтів із комбінованими резекційними оперативними втручаннями з судинними резекціями (резекції нижньої порожнистої вени, ворітної вени, верхньої брижової вени, верхньої брижової артерії, печінкових артерій) — 13 (8,2 %) осіб, оскільки рівень післяопераційних ускладнень

© Копчак В.М., Хомяк І.В., Копчак К.В., Дувалко О.В., Андронік С.В., Перерва Л.О., Сердюк В.П., Шевколенко Г.Г., Ханенко В.В., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

та летальності в цій групі вищий, ніж загальний. Детальний розподіл пацієнтів наведений у табл. 1.

Усім пацієнтам у післяопераційному періоді вводили аналоги соматостатину. Для профілактики ускладнень після операцій на підшлунковій залозі введення препарату (внутрішньовенно краплинно на інфузоматі) розпочинали після початку активних хірургічних дій на підшлунковій залозі. Доза препарату становила 0,5 мг протягом 24 наступних годин. Подальше зниження дози або повна відміна препарату визначається згідно з даними клініко-лабораторних показників (рівень альфа-амілази, лейкоцитів, дебіт по дренажах тощо).

Критеріями оцінки ефективності препаратів були рівні загальних післяопераційних ускладнень та панкреатогенних післяопераційних ускладнень.

Ступінь вираженості фіброзу залози та інші фактори не впливали на вибір препарату. В усіх випадках перетинання залози відбувалося за допомогою скальпеля, електроножа або ультразвукового скальпеля. Спосіб перетинання залози не впливав на вибір препарату. Методика виконання операції в цілому (лапароскопічна, лапаротомічна) чи певного етапу (формування панкреатодигестивного анастомозу, обробка кукси підшлункової залози, судинні резекції та реконструкції тощо) не впливала на вибір препарату. В кожному випадку введення препарату розпочиналося інтраопераційно, коли приймалося рішення про виконання резекційної операції. У кожному випадку терапія проводилася тільки одним препаратом, заміна не здійснювалася при будь-яких показниках.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію відповідності χ^2 .

Результати

Ускладнення в ранньому післяопераційному періоді виникли у 45 пацієнтів (28,48 %), із них панкреатогенних ускладнень було 24 (15,19 %). Летальність становила 2,53 % (4 пацієнти). Летальність по групах статистично не відрізнялася: основна група — 2,12 % (2 пацієнти), контрольна група — 3,13 % (2 пацієнти) (розрахункове значення $\chi^2 = 0,15$, $p > 0,05$). Ускладнення у групі пацієнтів із судинними резекціями виникли у 7 пацієнтів (53,84 %), померло 2 пацієнти (15,38 %). У групі хворих, яким виконувалися лапароскопічні операції, ускладнень не було.

Ускладнення в основній групі виникли у 27 пацієнтів (28,72 %), із них панкреатогенних — 15 (15,96 %) (розрахункове значення $\chi^2 = 0,01$, $p > 0,05$). У контрольній групі ускладнення виникли у 18 пацієнтів (28,12 %), із них панкреатогенних — 10 (15,63 %) (розрахункове значення $\chi^2 = 0,01$, $p > 0,05$).

У пацієнтів, яким виконано панкреатодуоденальну резекцію, ускладнення виникли у 18 випадках (32,14 %), із них панкреатогенних — 10 (17,85 %) в основній групі, та у 12 пацієнтів (31,57 %), із них панкреатогенних — 6 (15,79 %) у контрольній.

У групі з дистальними резекціями підшлункової залози ускладнення виникли у 5 пацієнтів (17,86 %), із них панкреатогенних — 3 (10,71 %) в основній групі, та у 3 пацієнтів (15,0 %), із них

Таблиця 1. Розподіл груп пацієнтів за операціями

Вид операції	Контрольна група	Основна група
Панкреатодуоденальна резекція	38	56
Дистальна резекція підшлункової залози	18	25
Лапароскопічна дистальна резекція підшлункової залози	2	3
Енуклеація пухлини підшлункової залози	2	4
Лапароскопічна енуклеація пухлини підшлункової залози	3	3
Центральна резекція підшлункової залози	2	2
Комбіновані резекційні оперативні втручання з судинними резекціями	5	8

Таблиця 2. Кількість загальних ускладнень за операціями

Вид операції	Контрольна група		Основна група		Розрахункове значення χ^2 (рівень вірогідності) при $p > 0,05$
	Загальна кількість операцій	Кількість загальних ускладнень (%)	Загальна кількість операцій	Кількість загальних ускладнень (%)	
Загальна кількість	64	18 (28,12)	94	27 (28,72)	0,01
Панкреатодуоденальна резекція	38	12 (31,57)	56	18 (32,14)	0,01
Дистальна резекція підшлункової залози	20	3 (15,0)	28	5 (17,86)	0,07
Енуклеація пухлини підшлункової залози	5	2 (40,0)	7	3 (42,86)	0,01
Центральна резекція підшлункової залози	2	1 (50,0)	2	1 (50,0)	0
Комбіновані резекційні оперативні втручання з судинними резекціями	5	3 (60,0)	8	4 (50,0)	0,12

Таблиця 3. Кількість панкреатогенних ускладнень за операціями

Вид операції	Контрольна група		Основна група		Розрахункове значення χ^2 (рівень вірогідності) при $p > 0,05$
	Загальна кількість операцій	Кількість панкреатогенних ускладнень (%)	Загальна кількість операцій	Кількість панкреатогенних ускладнень (%)	
Загальна кількість	64	10 (15,63)	94	15 (15,96)	0,01
Панкреатодуоденальна резекція	38	6 (15,79)	56	10 (17,85)	0,07
Дистальна резекція підшлункової залози	20	2 (10,0)	28	3 (10,71)	0,01
Енуклеація пухлини підшлункової залози	5	1 (20,0)	7	1 (14,29)	0,07
Центральна резекція підшлункової залози	2	1 (50,0)	2	1 (50,0)	0
Комбіновані резекційні оперативні втручання з судинними резекціями	5	2 (40,0)	8	2 (25,0)	0,32

панкреатогенних — 2 (10,0 %) у контрольній групі.

У пацієнтів, яким виконано енуклеацію пухлини підшлункової залози, ускладнення виникли у 3 випадках (42,86 %), із них панкреатогенних — 1 (14,29 %) в основній групі, та у 2 пацієнтів (40,0 %), із них панкреатогенних — 1 (20,0 %) у контрольній групі.

У групі з центральною резекцією підшлункової залози в 1 випадку виникли панкреатогенні ускладнення (50,0 %) в основній групі, аналогічний результат був і в контрольній групі.

У пацієнтів із судинними резекціями ускладнення виникли в 4 випадках (50,0 %), із них панкреатогенні — 2 (25,0 %) в основній групі, та у 3 випадках (60,0 %), із них панкреатогенні — 2 (40,0 %) у контрольній групі.

Розподіл ускладнень наведено в табл. 2 та 3.

При проведенні порівняльного аналізу ми не знайшли різниці в рівні летальності, загальній кількості ранніх післяопераційних ускладнень та панкреатогенних ускладнень як у групі в цілому, так і в підгрупах пацієнтів із різними оперативними втручаннями.

Висновки

Використання аналогів соматостатину, ймовірно, зменшує кількість післяопераційних ускладнень при операціях на підшлунковій залозі і є життєво необхідним для профілактики післяопераційних ускладнень на підшлунковій залозі. Препарат Октра® (октреотид) виробництва компанії «Фармак» може бути рекомендований для використання з метою профілактики розвитку післяопераційних ускладнень після операцій на підшлунковій залозі. Отримані нами дані дозволяють зробити висновок, що застосування аналога соматостатину Октра® в комплексному лікуванні хворих після операцій на підшлунковій залозі протягом усього періоду лікування сприяє зниженню проявів системної запальної реакції та поліорганної недостатності, а також зменшує загальну летальність. Використання для профілактики виникнення післяопераційних ускладнень

на підшлунковій залозі препарату Октра® (октреотид) виробництва компанії «Фармак» не збільшувало кількості загальних та панкреатогенних післяопераційних ускладнень порівняно з іншими аналогами сандостатину, які ми використовуємо.

Список літератури

1. *Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients under going surgery for chronic pancreatitis* / Friess H., Beger H.G., Sulkowski U., Becker H., Hofbauer B., Dennler H.J., Büchler M.W. // *Br. J. Surg.* — 1995 Sep. — 82(9). — 1270-3.
2. *Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial* / Montorsi M., Zago M., Mosca F., Capussotti L., Zotti E., Ribotta G., Fegiz G., Fissi S., Roviato G., Peracchia A. et al. // *Surgery.* — 1995 Jan. — 117(1). — 26-31.
3. *Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease* / A.M. Lowy, J.E. Lee, P.W. Pisters, B.S. Davidson, C.J. Fenoglio, P. Stanford, R. Jinnah, and D.B. Evans // *Ann. Surg.* — 1997 November. — 226(5). — 632-641.
4. *Does Prophylactic Octreotide Decrease the Rates of Pancreatic Fistula and Other Complications after Pancreaticoduodenectomy? Results of a Prospective Randomized Placebo-Controlled Trial* / Charles J. Yeo, John L. Cameron, Keith D. Lillemoe, Patricia K. Sauter, Jo Ann Coleman, Taylor A. Sohn, Kurtis A. Campbell, and Michael A. Choti // *Ann. Surg.* — 2000 September. — 232(3). — 419-429.
5. *Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complication and the treatment to fenterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials* / Li-Ling J., Irving M. // *Br. J. Surg.* — 2001 Feb. — 88(2). — 190-9.
6. *Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy.* / Gouillat C., Chipponi J., Baulieux J., Partensky C., Saric J., Gayet B. // *Br. J. Surg.* — 2001 Nov. — 88(11). — 1456-62.
7. *The potent somatostatin analogue vapreotide does not decrease pancreas-specific complications after elective pancreatectomy: a prospective, multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial* / Sarr M.G.; *Pancreatic Surgery Group* // *J. Am. Coll. Surg.* — 2003 Apr. — 196(4). — 556-64.
8. *Role of somatostatin in the prevention of pancreatic stump-related morbidity following elective pancreaticoduodenectomy in high-risk patient and elimination of surgeon-related factors: prospective, randomized, controlled trial* / Shan Y.S., Sy E.D., Lin P.W. // *World J. Surg.* — 2003 Jun. — 27(6). — 709-14.
9. *Role of unlabelled somatostatin analogues in the prevention of complications after elective pancreatic and peripancreatic surgery: a*

critical review / Falconi M., Salvia R., Mascetta G., Mantovani W., Sartori N., Butturini G., Bassi C., Pederzoli P. // *Dig. Liver Dis.* — 2004 Feb. — 36 Suppl 1. — S121-7.

10. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial / Suc B., Msika S., Piccinini M., Fourtanier G., Hay J.M., Flamant Y., Fingerhut A., Fagniez P.L., Chipponi J.; French Associations for Surgical Research // *Arch. Surg.* — 2004 Mar. — 139(3). — 288-94.

11. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery / Connor S., Alexakis N., Garden O.J., Leandros E., Bramis J., Wigmore S.J. // *Br. J. Surg.* — 2005 Sep. — 92(9). — 1059-67.

12. Інструкція для медичного застосування препарату Октра.

Отримано 13.01.13 □

Копчак В.М., Хомяк І.В., Копчак К.В., Дувалко О.В.,

Андроник С.В., Перерва Л.О., Сердюк В.П.,

Шевколенко Г.Г., Ханенко В.В.

Национальный институт хирургии и трансплантологии
им. А.А. Шалимова, г. Киев

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРЕПАРАТОВ — АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Резюме. Статья посвящена применению аналогов соматостатина у пациентов, которые прооперированы по поводу патологии поджелудочной железы. Представлены данные исследования эффективности препарата Октра® с другими аналогами соматостатина для профилактики осложнений при операциях на поджелудочной железе.

Ключевые слова: соматостатин, поджелудочная железа, операция, осложнение, Октра®.

Kopchak V.M., Khomyak I.V., Kopchak K.V., Duvalko O.V.,

Andronik S.V., Pererva L.O., Serdyuk V.P., Shevkolenko G.G.,

Khanenko V.V.

National Institute for Surgery and Transplantology named
after O.O. Shalimov, Kyiv, Ukraine

COMPARATIVE ASSESSMENT OF SOMATOSTATIN ANALOGUES IN PANCREATIC SURGICAL INTERVENTIONS

Summary. The paper considers the aspects about somatostatin analogues use in the patients after pancreatic surgical intervention. There are presented the data of the investigation of Octra® effectiveness in comparison with other somatostatin analogues for preventing the complications induced by the pancreatic surgery.

Key words: somatostatin, pancreas, surgery, complication, Octra®.