
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Авторы, 2014

УДК: 616-089

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОКТРЕОТИДА НА ДИНАМИКУ ЛЕТАЛЬНОСТИ
У БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ**

И.А. КОЛОТУШКИН, С.И. БАЛНЫКОВ, М.Ю. ТРОХАНОВ, С.Я. ПОЛИТОВ

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

**EVALUATION EFFECT OF OCTREOTIDE ON MORTALITY PATIENTS
WITH NECROTIZING PANCREATITIS**

I.A. KOLOTUSHKIN, S.I. BALNYKOV, M.J. TROHANOV, S.Ya. POLYTOV

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

Проанализирована выборка в 672 пациентов с диагнозом “острый деструктивный панкреатит” с целью оценки эффективности влияния октреотида на летальность. Для этого, наряду с одномерным статистическим анализом, использовались методы многомерной статистики, которые позволили оценить совокупное влияние октреотида. Определено, что назначение октреотида в лечебном комплексе у больных с панкреонекрозом, наиболее эффективно при тяжести состояния при поступлении 9 и более баллов по шкале АРАСНЕ-II, и способствует достоверному уменьшению летальности с 72 до 52 %. При тяжести состояния больных менее 8 баллов по шкале АРАСНЕ-II, такого влияния не выявлено.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, октреотид, регрессионный анализ.

Analyzed the results of treatment of 672 patients with a diagnosis of "acute destructive pancreatitis" to assess the effectiveness of octreotide influence on mortality.

To do this, along with the one-dimensional statistical analysis methods were used multivariate statistics, which allowed us to estimate the cumulative effect of octreotide. Determined that the appointment of octreotide in the medical complex in patients with necrotizing pancreatitis, the most effective in the severity of the condition when you receive 9 points or more on a scale APACHE-II, and contributes to the significant decrease in mortality from 72 to 52%. When the severity of patients less than 8 points on the scale APACHE-II, such an effect is not revealed.

Keywords: octreotide, destructive pancreatitis, Cox proportional hazard model.

Введение

В Российской Федерации октреотид считается обязательным препаратом в лечении острого панкреатита [1, 2].

В протоколах лечения панкреатита Японии, Великобритании, международной ассоциации панкреатологов и Американской ассоциации панкреатологов его не рекомендуют применять, в не зависимости от тяжести состояния, из-за неэффективности [4, 7, 8]. Это обосновывается результатами рандомизированных исследований, не выявивших улучшения результатов лечения при использовании октреотида [5, 6].

Цель исследования

Оценить влияние октреотида на динамику летальности, у больных с прогностически нетяжелым (менее 9 баллов по шкале APACHE-II) и тяжелым течением (9 и более баллов по шкале APACHE-II) деструктивного панкреатита.

Материалы и методы

В мультицентровое исследование включены 672 больных с панкреонек-

розом, лечившихся в хирургических отделениях Ярославской областной клинической больницы, за период с 1996 по 2011 годы, городской больницы №1 г. Вологды, за период с 2005 по 2010 годы, городской больницы №2 г. Костромы за период с 2008 – 2009 годы и городской больницы №1 г. Рыбинска за период с 2008 по 2009 годы.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие:

- 1) обнаружение некроза поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки в ходе операции;
- 2) наличие некроза поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки на вскрытии, у не оперированных больных;
- 3) наличие у не оперированных больных жидкостного образования с секвестрами по результатам ультразвукового исследования, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

Критерием исключения пациентов из исследования являлось наличие у больного злокачественного новообразования и отсутствие некроза на

операции, ультразвуковом исследовании, КТ и МРТ.

Важным условием проведения исследования, являлась полная выборка пациентов с тяжелым течением панкреонекроза за весь календарный год в каждом из указанных стационаров, что позволило считать его проспективным по принципу состояния на момент времени в прошлом.

Так как пациенты с панкреонекрозом были разнородны по тяжести своего состояния в момент начала исследования, и могли по-разному реагировать на применение октреотида, то исследование проводилось на двух выборках: прогностически нетяжелых ($n=468$) и тяжелых ($n=204$). Критерием такого разделения была тяжесть состояния при поступлении по шкале APACHE – II [3]. Внутри этих выборок все больные были разбиты на две группы: основная, в которой применяли октреотид в стандартных дозировках (100 мкг x 3 раза в сутки п\к и в\м) и контрольная, где препарат не применялся. Методами одномерной статистики сравнивались показатели летальности в основной и контрольной группах. При этом для корректной интерпретации полученных результатов, группы дополнительно, сравнивались еще и по другим потенциальным предикторам (факторам тяжести состояния при поступлении в стационар и лечебным факторам), которые так же могли влиять на исход заболевания.

Факторами тяжести состояния являлись: возраст (количество лет), пол (1 – мужской, 0 – женский), тяжесть органических дисфункций по шкале APACHE – II (баллы), величина температуры тела ($^{\circ}\text{C}$), частота пульса (в минуту), значения среднего артериального давления (мм. рт. ст.), частота дыхания (в минуту), уровень сознания по шкале Глазго (баллы), количество лейкоцитов крови (тыс x $10^9/\text{л}$), палочкоядерных нейтрофилов (%), концентрация креатинина крови (мг/дл), концентрация калия крови (ммоль/л), концентрация натрия крови (ммоль/л), концентрация глюкоза крови (ммоль/л), парциальное напряжение кислорода крови (мм рт. ст.), значения рН крови. Эти параметры оценивались при поступлении.

Из лечебных предикторов оценивали и сравнивали методики антибактериальной профилактики (аминогликозиды, пенициллины и цефалоспорины I поколения – код 1; цефалоспорины III и IV поколения – код 2; фторхинолоны и карбопенемы – код 3), частоту применения кватрала (1 – применяли, 0 – не применяли), антиферментной терапии (1 – применяли, 0 – не применяли), ранней нутриционной поддержки (1 – применяли, 0 – не применяли), нутриционной поддержки при гнойных осложнениях (1 – применяли, 0 – не применяли).

При традиционном подходе к анализу, у изначально тяжелой кате-

гории больных, в основную группу вошли 114 пациентов, в контрольную – 90. У категории больных с изначально нетяжелым течением панкреонекроза, основную группу составили – 173 человека, контрольную – 295.

Летальность определяли по исходу заболевания в момент окончания лечения в стационаре: выжил – умер.

Сравнивали результаты лечения больных основной и контрольной групп только в случае отсутствия достоверных различий этих групп по вышеуказанным факторам тяжести состояния и лечебным факторам. Достоверными считали различия, если значение «р» для используемого критерия было ниже 0,05. Использовали t – критерий Стьюдента при нормальном распределении значения признака, U – критерий Mann-Whitney при сравнении групп с отличным от нормального распределения значения признака, критерий χ^2 при сравнении групп по качественному признаку.

На втором этапе исследования применяли альтернативный вариант анализа, не требующий формирования групп сравнения и их рандомизации. Результатом его являлась модель прогноза вероятности наступления события (изменения результата лечения) по имеющимся факторам тяжести состояния при поступлении в стационар и факторам проводимого лечения. Для этого использовалась модель пропорциональных рисков Кокса.

При отборе переменных в модели для регрессионного анализа использовали метод обратного исключения. Влияние вошедших в модель предикторов и точность всей модели в целом, считалось достоверным, если значения «р» критерия χ^2 были меньше критического значения – 0,05 для всех вошедших факторов и в целом для модели.

Степень и направленность влияния предиктора определялась по значению регрессионного коэффициента. Большие его числовые значения свидетельствовали о большей силе влияния. При отрицательном значении регрессионного коэффициента считали влияние параметра тяжести состояния или лечения обратнoзависимым, т.е. его увеличение снижало вероятность летального исхода, при положительном значении коэффициента увеличение действия фактора указывало на увеличение вероятности летального исхода.

Статистическую обработку материала производили с помощью программы Stat Soft, Inc. (2007). STATISTICA (data analysis software system), version 8.0 и MedCalc® версия 10.5.0.0.

Результаты и их обсуждение

При оценке частоты летальных исходов, у прогностически нетяжелых больных с панкреонекрозом не выявлено ее достоверных различий в сравниваемых группах больных (17% в основной группе, против 13% в контрольной, χ^2 , p=0,224). В тоже время,

тяжесть состояния группы пациентов получавших октреотид была достоверно выше, чем не получавших ($4,7 \pm 2,4$ против $3,7 \pm 2,5$; t-тест, $p=0,000$). Для того чтобы адекватно интерпретировать этот результат и исключить возможность опосредованной корреляции было проведено сравнение групп по остальным потенциальным предикторам, которые тоже могли влиять на летальность. При сравнении группы существенно отличались по ряду важных лечебных факторов и факторов тяжести состояния. Например, из лечебных факторов, в основной группе больных, чаще начинали антибиотикопрофилактику с панкреатотропных препаратов (U-тест, $p=0,000$), чаще применялся квамател (критерий χ^2 , $p=0,001$), раннюю нутриционную поддержку (критерий

χ^2 , $p=0,000$), нутриционную поддержку при гнойных осложнениях (критерий χ^2 , $p=0,02$), но реже атропин (критерий χ^2 , $p=0,02$).

Определить, что выявленное снижение летальности в группе пациентов, получавших октреотид, было обусловлено более частым применением на ранней стадии заболевания нутриционной поддержки и панкреотропных антибиотиков, а не использованием октреотида, оказалось невозможным.

В дальнейшем нами был использован статистический анализ, основанный на определении множественных совместных корреляций – модель пропорциональных рисков Кокса. Этот метод анализа также не выявил влияние октреотида на летальность у этой категории пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Результаты регрессии Кокса

Зависимая переменная: летальность		
Предикторы	Beta	p
Применение октреотида	0,155	0,526
Величина среднего артериального давления (мм рт.ст)	-0,015	0,043
Частота пульса (в мин)	0,013	0,029
Достоверность модели в целом (χ^2)		0,034

Таким образом, при оценке эффективности октреотида у больных с изначально нетяжелыми формами заболевания, не установлено достоверного его влияние уменьшение летальности, как при использовании методов одномерного статистического анализа, так и регрессионного анализа.

У больных с изначально тяжелым течением панкреонекроза, уже на этапе одномерного анализа выявлена достоверно меньшая летальность в группе больных, получавших октреотид, по сравнению с группой, где его не использовали (52% против 72%; критерий χ^2 , $p=0,003$). Анализ тяжести

состояния пациентов обеих групп при поступлении, практически не выявил их различий. Однако различия по лечебным предикторам были существенны: в группе больных, получавших октреотид, достоверно чаще применяли панкреатотропные антибиотики (U-тест, $p=0,000$) и раннюю нутриционную поддержку (χ^2 , $p=0,000$). Поэтому для установления совокупного с другими факторами влияния октреотида на летальность была использована модель пропорциональных рисков Кокса.

Анализ Кокса (табл. 2) установил достоверность наличия модели факторов лечения и тяжести состояния влияющих на летальность ($p=0,000$). Октреотид входил в состав модели

предикторов ($p=0,000$). Более того, регрессионный коэффициент у октреотида оказался наибольшим из числа всех предикторов, входящих в модель ($\beta = -0,8$). Это означало, что сила его влияния на изменение летальности являлась наибольшей среди всех факторов, входящих в модель. Знак регрессионного коэффициента «-» указывал на то, что факт законченности наблюдения за временем жизни пациента (соответствие факту летального исхода) и назначения октреотида находятся в обратной зависимости друг от друга. То есть назначение октреотида уменьшало летальность пациентов с деструктивным панкреатитом.

Таблица 2

Результаты регрессии Кокса

Зависимая переменная: летальность		
Предикторы	Beta	p
Применение октреотида	-0,805	0,0001
Величина среднего артериального давления (мм рт.ст)	-0,016	0,000
Частота дыхания (в мин.)	0,054	0,000
Уровень сознания по шкале Глазго (баллы)	-0,257	0,003
Частота пульса (в мин.)	0,013	0,004
Концентрация креатинина крови (мг/дл)	0,260	0,000
Применение нутриционной поддержки	-0,628	0,003
Достоверность модели в целом (χ^2)		0,000

Выводы

Дифференцированный подход к анализу эффекта октреотида у больных с разной тяжестью органных дисфункций и использование методов многомерного статистического анализа, позволили определить, что октреотид способствует снижению леталь-

ности у больных с панкреонекрозом. Прежде всего, это относится к пациентам с изначально тяжелыми формами заболевания (9 и более баллов по шкале APACHE-II).

Литература

1. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) / С.Ф.

Багненко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – №1. – С. 60-66.

2. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект) / В.С. Савельев [и др.] // *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3, №6. – С. 273-279.

3. Bradley E.L. III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, 11-13 Sept., 1992 / E.L. III. Bradley // *Arch. Surg.* – 1993. – Vol. 128. – P. 586-590.

4. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis / T. Takeda [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2006. – Vol. 13. – P. 42-47.

5. McKay C. A randomized, controlled trial of octreotide in the management of patients with acute pancreatitis / C. McKay, J. Baxter, C. Imrie // *Int J Pancreatol.* – 1997. – Vol. 21. – P.13-19.

6. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // *Gut.* – 1999. – Vol. 45. – P. 97-104.

7. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology.* – 2013. – Vol. 13, № 4 (Suppl. 2). – P. 1-15.

8. Working Party of the British Society of Gastroenterology AoSoGBaI, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // *Gut.* – 2005. – Vol. 54 (Suppl. 3). – P. 1-9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колотушкин И.А. – ассистент кафедры хирургии ИПДО ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России, г. Ярославль.

E-mail: dr_kia@mail.ru.

Балныков С.И. – д-р мед. наук, проф. кафедры хирургии ИПДО ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России, г. Ярославль.

E-mail: balnikov@mail.ru.

Троханов М.Ю. – канд. мед. наук, доц. кафедры хирургии ИПДО ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России, г. Ярославль.

E-mail: trokhanov@rambler.ru.

Политов С.Я. – аспирант кафедры хирургии ИПДО ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России, г. Ярославль.

E-mail: st.politov@mail.ru.