

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОКТРЕОТИДА НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ИЗНАЧАЛЬНО ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

Колотушкин И.А.¹, Балныков С.И.¹

¹ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России, Ярославль, Россия (150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5), e-mail: rector@yuma.ac.ru

Проанализированы результаты лечения 204 больных с диагнозом «острый деструктивный панкреатит», у которых тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ-II при поступлении в стационар расценивалась как «тяжелая» (9 и более баллов). Цель исследования - оценить влияние октреотида на динамику летальности у больных с изначально тяжелым течением панкреонекроза. На первом этапе для этого использовался одномерный статистический анализ, который позволил сравнить показатели летальности между группами, получавшей и не получавшей октреотид. На втором этапе применялся альтернативный вариант анализа, не требующий формирования групп сравнения, - модель пропорциональных рисков Кокса, который позволил оценить совокупное влияние октреотида и других потенциальных предикторов на летальность у этой выборки пациентов. С помощью обоих методов установлено, что назначение октреотида в лечебном комплексе у больных с тяжелым течением панкреонекроза достоверно влияет на уменьшение летальности.

Ключевые слова: октреотид, деструктивный панкреатит, модель пропорциональных рисков Кокса

EVALUATION EFFECT OF OCTREOTIDE ON MORTALITY PATIENTS SEVERE PANCREATONECROSIS

Kolotushkin I.A.¹, Balnykov S.I.¹

¹Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russia (150000, Yaroslavl, street Revolutsionnaya, 5), e-mail: rector@yuma.ac.ru

The results of treatment of 204 patients with a diagnosis of "acute destructive pancreatitis," which severity of the condition on a scale of APACHE-II at admission was regarded as a "heavy" (9 points or more). The purpose of the study - to assess the impact of octreotide on the dynamics of mortality in patients with initially severe pancreatic necrosis. In the first stage was used for this one-dimensional statistical analysis, which allowed to compare mortality rates between the groups receiving and not receiving octreotide. In the second stage, applying alternative analysis does not require the formation of comparison groups - Cox proportional hazard model, which allowed us to estimate the cumulative effect of octreotide and other potential predictors for mortality in this patient population. With both methods, found that the appointment of octreotide in the medical complex in patients with severe pancreatic necrosis, significantly affects the reduction of mortality.

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

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 [4, 7, 8]. Это обосновывается результатами рандомизированных исследований, не выявивших улучшения результатов лечения при использовании препарата [5, 6].

Цель исследования

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

Материалы и методы

В мультицентровое исследование включены 204 больных с тяжелым течением панкреонекроза, 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; 4) тяжесть состояния при поступлении 9 и более баллов по шкале APACHE-II.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: 1) наличие у больного злокачественного новообразования; 2) отсутствие некрозов поджелудочной железы на операции, вскрытии, ультразвуковом исследовании, ЯМРТ, КТ; 3) тяжесть состояния при поступлении менее 9 баллов по шкале APACHE – II.

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.

В ходе проведения исследования пользовались международной классификацией острого панкреатита [3].

Вначале использовался традиционный подход к исследованию, аналогичный тому, который применяли Uhl W. et al. (1999) [6]. Больные были разбиты на две группы: основная (n = 114), в которой применяли октреотид в стандартных дозировках (100 мкг x 3 раза в сутки п\к и в\м), и контрольная (n=90), где препарат не применялся. Методами одномерной статистики сравнивались показатели летальности в основной и контрольной группах. При этом для корректной интерпретации полученных результатов, группы дополнительно, в

отличие от Uhl W. et al. (1999), сравнивались еще и по другим потенциальным предикторам (факторам тяжести состояния при поступлении в стационар и лечебным факторам), которые также могли влиять на исход заболевания.

Факторами тяжести состояния являлись: возраст (количество лет), пол (1 – мужской, 0 – женский), тяжесть органных дисфункций по шкале APACHE – II (баллы), величина температуры тела (°С), 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. $\times 10^9$ /л), процент палочкоядерных нейтрофилов, концентрация креатинина крови (мг/дл), калия крови (ммоль/л), натрия крови (ммоль/л), глюкозы 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).

Результаты лечения больных основной и контрольной групп сравнивали только в случае отсутствия достоверных их различий 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, как в исследовании Uhl W. et al. (1999) – определение совокупного влияния факторов на исход лечения. 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 оценки динамики летальности использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Ее особенностью являлась оценка влияния этих параметров при каждом случае законченного наблюдения за временем жизни больным, то есть смерти.

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 обратозависимым, 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 StatSoft, Inc. (2007). STATISTICA (data analysis software system), version 8.0 и MedCalc® версия 10.5.0.0.

Результаты и обсуждение

На этапе одномерного анализа (рис. 1, 2) выявлена достоверно меньшая летальность в группе больных, получавших октреотид, по сравнению с группой, где его не использовали (52% против 72%; критерий χ^2 , $p=0,003$). Таким образом, оценка эффективности октреотида методом одномерного статистического анализа, применяемого только у прогностически тяжелых пациентов, а не на общей массе больных, как в исследовании Uhl W. et al. (1999), показала наличие корреляции между использованием препарата и уменьшением летальности.

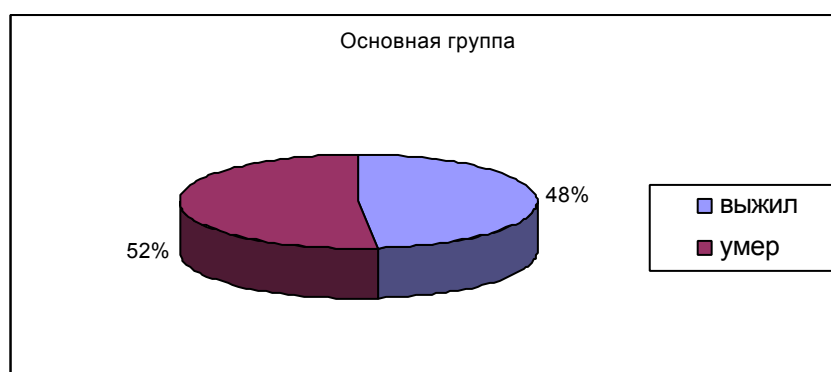


Рис. 1. Летальность в группе, получавшей октреотид

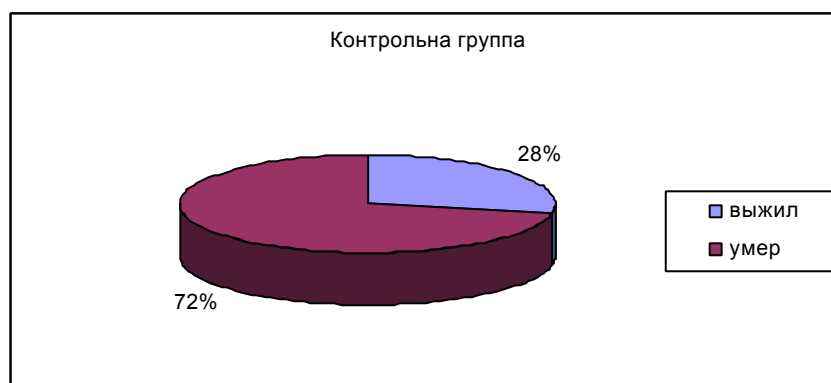


Рис. 2. Летальность в группе, не получавшей октреотид

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. Анализ тяжести состояния пациентов обеих групп при поступлении практически не выявил их различий. Интегральный показатель органических дисфункций APACHE-2 в обеих группах не отличался ($12,0 \pm 3,3$ баллов в основной против $12,0 \pm 3,3$ баллов в контрольной; t-тест, $p=0,959$). Из остальных факторов тяжести состояния достоверно различались только показатели частоты сердечных сокращений (t-тест, $p=0,000$), которые были хуже у больных основной группы (табл. 1).

Таблица 1

Различия факторов тяжести состояния в группах, получавших и не получавших октреотид

Факторы тяжести состояния	U - тест, t - тест
Частота пульса (в минуту)	$p=0,000$
Среднее артериальное давление (мм. рт. ст.)	$p=0,393$
Температура тела ($^{\circ}\text{C}$)	$p=0,117$
Количество лейкоцитов крови (тыс $\times 10^9/\text{л}$)	$p=0,730$
Процент палочкоядерных нейтрофилов	$p=0,613$
Концентрация калия крови (ммоль/л)	$p=0,056$
Концентрация натрия крови (ммоль/л)	$p=0,969$
PaO_2 (мм. рт. ст.)	$p=0,959$
pH	$p=0,180$
Концентрация глюкозы крови (ммоль/л)	$p=0,067$

Однако различия по лечебным факторам были существенны. В группе больных, получавших октреотид, достоверно чаще применяли антибиотики лучше пенетрирующие в ткани поджелудочной железы (U-тест, $p=0,000$) и раннюю нутриционную поддержку (критерий χ^2 , $p=0,000$), что могло повлиять на исход заболевания (табл. 2). Исключить, 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.

Таблица 2

Различия лечебных факторов в группах, получавших и не получавших октреотид

Лечебные факторы	U - тест, t - тест
Варианты антибиотикопрофилактики	$p=0,000$
Применение ранней нутриционной поддержки	$p=0,000$
Применение кваматела	$p=0,959$
Применение 5-фторурацила	$p=0,219$
Применение атропина	$p=0,056$
Применение антиферментной терапии	$p=0,680$
Применение нутриционной поддержки при гнойных осложнениях	$p=0,838$

Для установления совокупного с другими факторами влияния октреотида на летальность был использован статистический анализ, основанный на определении множественных совместных корреляций, – модель пропорциональных рисков Кокса.

Он позволил построить значимую модель факторов лечения и тяжести состояния (табл. 3), влияющих на летальность ($p=0,000$). Октреотид входил в состав модели предикторов ($p=0,000$).

Таблица 3

Результаты регрессии Кокса

ЗАВИСИМАЯ ПЕРЕМЕННАЯ: ЛЕТАЛЬНОСТЬ		
Предикторы	Beta	P
<u>ПРИМЕНЕНИЕ ОКТРЕОТИДА</u>	<i>-0,805</i>	<i>0,0001</i>
Среднее АД (мм. рт. ст.)	-0,016	0,000
Частота дыхания (в мин.)	0,054	0,000
Уровень сознания по шкале Глазго	-0,257	0,003

(баллы)		
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)		p=0,000

Более того, регрессионный коэффициент у октреотида оказался наибольшим из числа всех предикторов ($\beta = -0,8$). Это означало, что сила его влияния на изменение летальности являлась наибольшей среди всех факторов, входящих в модель. Знак регрессионного коэффициента «-» указывал на то, что назначение октреотида уменьшало вероятность летальности пациентов с деструктивным панкреатитом.

Таким образом, при использовании модели пропорциональных рисков Кокса выявлено, что применение октреотида оказывает сильное влияние на снижение летальности пациентов с изначально тяжелыми формами панкреонекроза.

Вывод

Данные проведенного исследования позволяют рекомендовать назначение октреотида у больных панкреонекрозом, тяжесть состояния которых при поступлении 9 и более баллов по шкале APACHE – II.

Список литературы

- 1.Багненко С.Ф. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) / С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой, В.Б. Краснорогов и др.// Анналы хирургической гепатологии. – 2006. - № 1. – С.60-66.
- 2.Савельев В.С. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект). / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич // Consilium medicum. – 2001. – Том 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.Takeda T. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis./ T. Takeda, T. Takada, Y. Kawarada, 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. Uhl W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis./ W. Uhl, M. W. Buchler, P. Malfertheiner 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.

Рецензенты:

Дряженков И.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии Ярославской государственной медицинской академии. ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России, г.Ярославль.

Костюченко К.В., д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ ЯО «Клиническая больница №9», г. Ярославль.