

616.344-007.253-002:613.2-032:612.433.65

VÝZNAM PODÁNÍ SOMATOSTATINU A OCTREOTIDU NEMOCNÝM S CROHNOVOU CHOROBOU A ENTEROKUTÁNNÍMI PÍŠTĚLEMI LÉČENÝM DLOUHODOBOU ÚPLNOU PARENTERÁLNÍ VÝŽIVOU

¹Doc. MUDr. Jan BUREŠ, CSc., ²prof. MUDr. Vladimír PIDRMAN, DrSc., ³MUDr. Jaroslav CERMÁN, CSc.,

³doc. MUDr. Jiří HORÁČEK, CSc., ²RNDr. Miloš TICHÝ, CSc.

¹Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice v Hradci Králové
(přednosta: doc. MUDr. V. Palička, CSc.)

²2. katedra interních oborů Lékařské fakulty Karlovy univerzity v Hradci Králové
(přednosta: prof. MUDr. V. Pidrman, DrSc.)

³Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové
(přednosta: prof. MUDr. J. Malec, CSc.)

Úvod

Enterokutánní píštěle jsou závažnými komplikacemi vedoucími k malnutrici, k dehydrataci, rozvratu vnitřního prostředí a infekčním komplikacím (6). Většina enterokutánních píštělí vzniká po operaci (část je způsobena dehiscencí anastomózy). Jsou spojeny s vysokou letalitou (14-100 %) (6, 17) a sepse je v těchto případech nejčastější příčinou smrti (6).

Po zavedení totální parenterální výživy (TPV) klesla letalita a zvýšil se počet spontánně uzavřených píštělí (17, 18). Podle různých autorů TPV se zhojí 20-73 % píštělí (u tenkého střeva dvakrát častěji než u tračníku) (6, 17). V pracích dále často chybí kompletní údaje o typu píštěle, anatomických poměrech, délce sledování, další léčbě a případných relapsech. Mezi nejdůležitější prognostické faktory pro příznivý osud píštěle patří nižší věk (< 70 let), krátká časová prodleva mezi vznikem píštěle a zahájením TPV (do 10 dnů) a pokles objemu sekrece z píštěle do 5 dnů od zahájení TPV. Naproti tomu mezi prognosticky nepříznivé faktory patří stenóza části střeva distálně za odstupem píštěle (zejména spojená s peritoneální adhezí nebo abscesy) (9), hypalbuminémie, sepse, vysoký výdej sekretu z píštěle a nepříznivé místní podmínky (1). Konzervativní léčba entero-kutánní píštěle zahrnuje TPV, dobrou drenáž píštěle (včetně ochrany kůže). Na podání antibiotik není jednotný názor (19). TPV má za úkol upravit vnitřní prostředí, ovlivnit hyperkatabolický stav, odstranit malnutrici a hradit bílkoviny ztracené píštělí.

V nám dostupné literatuře jsme nenalezli prospektivní studii o nutriční podpoře u píštělí. Publikované studie jsou retrospektivní a většina z nich konstatuje, že zavedením TPV došlo k poklesu

letalit ve srovnání s historickými kontrolami (15). Za hlavní přínosy TPV u píštělí jsou považovány udržení nebo zlepšení nutričního stavu, pokles střevní sekrece a pokles výdeje sekretu píštělí. Píštěle se mohou v průběhu TPV uzavřít spontánně nebo jsou nemocní pomocí TPV připraveni k následnému chirurgickému výkonu. Soeters a spol. (18) ve velké retrospektivní studii zdůraznili význam TPV v léčbě píštělí, historický pokles letality přičítají "parachirurgické péči" (zvládnutí infekce, péče o ránu a okolí atd.) spíše než vlastní dostupnosti TPV. Příznivý efekt byl popsán i při použití enterální výživy.

Do léčby enterokutánních píštělí byl nověji v kombinaci s TPV zaveden též somatostatin a jeho analogy (3, 4, 5, 7, 8, 11, 13, 16). Somatostatin, hormon inhibující uvolnění růstového hormonu z hypofýzy, byl objeven v roce 1973. Brzy však bylo zjištěno, že není přítomen pouze v mozku a že má mnoho významných účinků na gastrointestinální trakt s účinkem především na gastrointestinální motilitu, absorpci a sekreci. To otevřelo velké možnosti jeho léčebného využití. Limitujícími momenty v některých případech může být krátký poločas (s nutností podávání kontinuálních infuzí), vliv na glukózovou toleranci a možný rebound fenomen po vysazení. V roce 1982 byl objeven oktapeptid octreotid, syntetický analog somatostatinu (7). Účinky octreotidu jsou shrnuty v tabulce 1.

Zvláštní problematiku tvoří i píštěle gastrointestinálního traktu vzniklé jako následek střelných poranění břicha. I v těchto případech představují somatostatin a octreotid důležitou novou součást komplexní léčby těchto píštělí.

V následujících kazuistikách podáváme zprávu o podání somatostatinu a octreotidu u nemocných s Crohnovou chorobou.

Tabulka 1

Účinky octreotidu na gastrointestinální trakt (podle ref. Harris, 1992)	
a)	Inhibice sekrece gastrointestinálních peptidů Vazoaktivní intestinální peptid Gastrin Inzulín Cholecystokinín
b)	Inhibice exokrinní sekrece gastrointestinálního traktu Žaludeční sekrece Exokrinní pankreatická sekrece (amyláza, lipáza, trypsin)
c)	Zpomalení gastrointestinálního průchodu („transit time“)
d)	Zrychlení gastrointestinálního průchodu („transit time“) u systémové sklerózy
e)	Stimulace vstřebávání vody a elektrolytů
f)	Snížení krevního průtoku splachnickým řečištěm

Kazuistiky

Cílem této práce bylo ověřit efekt podání somatostatinu a octreotidu u nemocných s Crohnovou chorobou komplikovanou enterokutánními píštělemi.

Nemocní

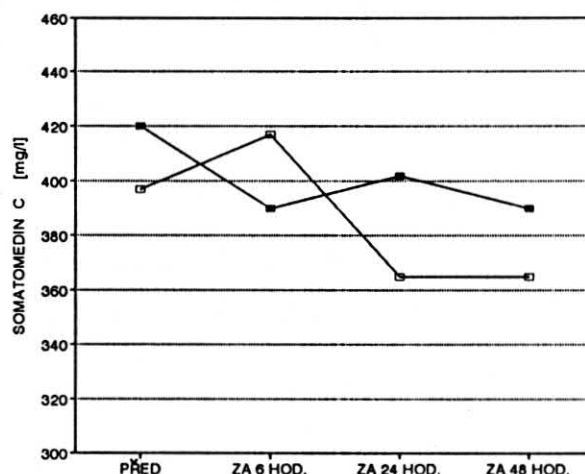
Dva nemocní s Crohnovou chorobou (diagnóza dříve ověřena chirurgicky a histologicky) byli přijati pro aktivitu základního onemocnění s výrazně aktivními enterokutánními píštělemi. Muž, M. F., 1964, byl v době přijetí pro Crohnovu chorobu léčen 12 let; muž, V. G., 1943, léčen 15 let. Nemocným byla podávána kompletní parenterální výživa centrálním žilním katétrem (1,25 * REE), dále dostávali kyselinu 5-amino-salicylovou, metronidazol, kortikoidy a mladší z obou pacientů azathioprin. Oba byli afebrilní.

Ve stabilizovaném stavu byl nemocným podáván kontinuálně octreotid (Sandostatin^R Sandoz, lineárním dávkovačem, celkem 50 hodin, rychlostí 50 µg/2 hodiny), po 24hodinové přestávce (poločas octreotidu je 8 hodin) byl kontinuálně podáván somatostatin (Stilamin^R Serono, lineárním dávkovačem, rychlostí 3 mg/12 hodin). Sérový somatomedin C byl stanoven radioimunoanalýzou před podáním, za 6, 24 a 48 hodin podávání octreotidu, resp. somatostatinu. Dále byla provedena základní laboratorní vyšetření.

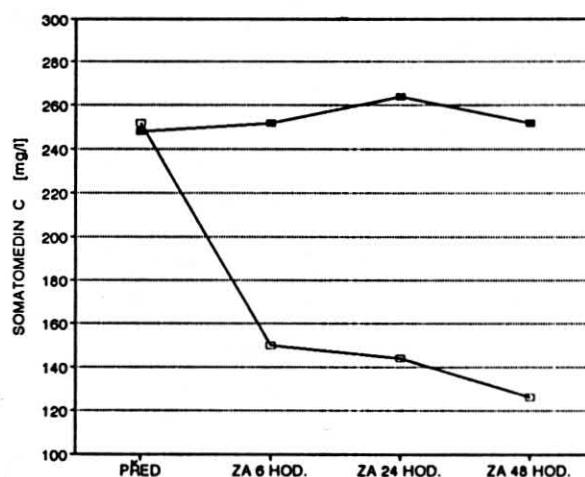
Výsledky

Oba nemocní tolerovali podání octreotidu i somatostatinu velmi dobře. Podáním obou léků bylo dosaženo významného poklesu sekrece z píštělí.

Nebyly zaznamenány žádné významné změny laboratorních ukazatelů v souvislosti s podáním octreotidu. U jednoho nemocného došlo při podání somatostatinu k poklesu sérového somatomedinu C (v rámci normálních mezí). U octreotidu tento pokles zaznamenán nebyl (grafy 1 a 2).



Graf 1 Nemocný M. F., 1964. Sérové koncentrace somatomedinu C při kontinuálním i. v. podávání octreotidu (plné čtverečky) a somatostatinu (prázdné čtverečky). Norma sérového somatomedinu C pro tuto věkovou skupinu: 91-355 mg/l



Graf 2 Nemocný V. G., 1943. Sérové koncentrace somatomedinu C při kontinuálním i. v. podávání octreotidu (plné čtverečky) a somatostatinu (prázdné čtverečky). Norma sérového somatomedinu C pro tuto věkovou skupinu: 107-264 mg/l

Diskuse

Cílem této práce bylo ověřit efekt podání somatostatinu a octreotidu u nemocných s Crohnovou chorobou komplikovanou enterokutánními píštělemi. Konzervativní léčba enterokutánních píštělí je komplexní a zahrnuje kromě léčby základního onemocnění a úpravy vnitřního prostředí podání TPV a

somatostatinu nebo octreotidu. Obě tyto látky působí příznivě na hojení píštěle snížením výdeje střevního obsahu píštělí a snížením motility (2, 7, 10, 12). Intravenózní podání vysokých dávek somatostatinu má navíc významný antiproliferativní efekt (20). Octreotid má oproti somatostatinu některé významné výhody: má řádově delší poločas (8 hodin) než somatostatin (5 minut), takže ho není nezbytně třeba podávat v kontinuální infuzi. Významně méně ovlivňuje glukózovou toleranci, nemá rebound fenomen po vysazení a je levnější. Předmětem výzkumu jsou další účinky octreotidu (na imunitní systém a antiproliferativní) (7).

U našich dvou nemocných bylo podání octreotidu velmi dobře tolerováno, došlo k promptnímu a významnému poklesu sekrece z píštěle. Nedošlo ani k žádným závažným změnám v základních laboratorních ukazatelích (nebyl pozorován ani žádný vliv na glukózovou toleranci). Jistě že nelze ze dvou kazuistik dělat rozsáhlejší závěry. Za významné a příznivé považujeme mimo jiné fakt, že při podání octreotidu nedošlo k poklesu sérové koncentrace somatomedinu C. Při podání somatostatinu u jednoho z obou pacientů k poklesu sérové koncentrace somatomedinu C došlo. Sérový somatomedin C (insulin-like growth factor I) je u dospělého člověka produkován především játry a v menší míře střevem v reakci na působení růstového hormonu. Somatomedin C sám (jako meziprodukt) ovlivňuje odlišné cílové účinky růstového hormonu (včetně trofického a maturačního účinku na střevo) (14).

Závěry

Kontinuální i. v. podání somatostatinu a octreotidu bylo nemocnými velmi dobře tolerováno.

Somatostatin i octreotid významně snížily výdej z píštělí obou nemocných.

Po podání octreotidu nebyl zjištěn pokles sérového somatomedinu C u žádného z nemocných.

Souhrn

Enterokutánní píštěle jsou závažnými komplikacemi vedoucími k malnutrici, k dehydrataci, rozvratu vnitřního prostředí a infekčním komplikacím. Jsou spojeny s vysokou letalitou a sepse je v těchto případech nejčastější příčinou smrti. Po zavedení totální parenterální výživy klesla letalita a zvýšil se počet spontánně uzavřených píštělí.

Konzervativní léčba enterokutánní píštěle zahrnuje TPV, dobrou drenáž píštěle (včetně ochrany kůže). Na podání antibiotik není jednotný názor. TPV má za úkol upravit vnitřní prostředí, ovlivnit hyperkatabolický stav a odstranit nebo alespoň zlepšit malnutrici. Nověji bylo do konzervativní léčby enterokutánních píštělí zavedeno podání soma-

tostatinu a jeho syntetického analoga octreotidu.

Cílem této práce bylo posoudit akutní efekt i. v. podaného somatostatinu a octreotidu u dvou nemocných s Crohnovou chorobou s enterokutánními píštělemi léčenými úplnou parenterální výživou.

Podání somatostatinu i octreotidu vedlo k rychlému poklesu sekrece z píštělí. Jejich podání nebylo spojeno se změnami glukózové tolerance, nebyly pozorovány žádné klinické ani laboratorní nežádoucí účinky tohoto podání. U jednoho nemocného došlo při podání somatostatinu k poklesu sérového somatomedinu C (v rámci normálních mezí). U octreotidu tento pokles zaznamenán nebyl.

Literatura

1. ALTOMARE, D. F. et al.: Fistula prognostic score (FPS): A prognostic index for patients with postoperative enterocutaneous fistulas. *Surg. Res. Commun.*, 2, 1988, s. 235-245.
2. COUPER, R. - FRISCHMAN, W.: Somatostatin and small intestinal transport. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 19, 1994, s. 137.
3. COSTANZO, J. di - CANO, N. - MARTIN, J.: Treatment of external gastrointestinal fistulas by a combination of total parenteral nutrition and somatostatin. *J. Parent. Enterol. Nutr.*, 11, 1987, s. 465-470.
4. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. A.S.P.E.N. Board of Directions. *J. Parent. Enterol. Nutr.*, 17, 1993, suppl. 4, s. 1S-52S.
5. HAFFAJEE, A. A. - SING, B. - SIMJEE, A. E.: Somatostatin in the management of pancreatic fistula. *Gastroenterology*, 100, 1991, suppl. 5, pt. 2, s. A274.
6. HARJU, E. - PESSI, T.: High enterocutaneous fistula. Strong antibiotic therapy. *Med. Chir. Dig.*, 14, 1985, s. 313 až 315.
7. HARRIS, A. G.: Octreotide in the treatment of disorders of the gastrointestinal system. *Drug Invest.*, 4, 1992, suppl. 3, s. 1-54.
8. HILD, P. et al.: Treatment of enterocutaneous fistulas with somatostatin. *Lancet*, 2, 1986, s. 626.
9. HUGH, T. B. - COLEMAN, M. J. - COHEN, A.: Persistent postoperative enterocutaneous fistula: Pathophysiology and treatment. *Aust. N. Z. J. Surg.*, 56, 1986, s. 901-906.
10. KIM-SING, A. - WALKER, P. B. - AGNER, S.: Octreotide: What is the therapeutic role of this synthetic peptide? *Hosp. Formul.*, 29, 1994, s. 465-472.
11. KIRTLEY, D. W. et al.: Treatment of a duodenopancreatic fistula with a long-acting somatostatin analog (SMS 201-995). *South Med. J.*, 81, 1989, s. 24.
12. MOSDELL, K. W. - VISCONTI, J. A.: Emerging indications for octreotide therapy, part 1 & 2. *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 51, 1994, s. 1184-1192 a 1317-1330.
13. NUBIOLA, P. et al.: Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-time somatostatin analogue SMS 201-995. *Ann. Surg.*, 210, 1989, s. 56-58.
14. PODOLSKI, D. K.: Peptide growth factors in the gastrointestinal tract (s. 129-209). In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Ed. L. R. Johnson. 3. vyd. Vol. 1. New York, Raven Press 1994.
15. SCOTT, N. A. - IRVING, M. H.: *Gastrointestinal Fistulae*. Basel, Sandoz 1989. 20 s.
16. SITGES-SERRA, A. et al.: Treatment of gastrointestinal fistulas with Sandostatin. *Digestion*, 54, 1993, suppl. 1, s. 38-40.
17. SITGES-SERRA, A. - JAURRIETA, E. - SITGES-CREUS, A.: Management of postoperative enterocutaneous fistulas: The roles of parenteral nutrition and surgery. *Brit. J. Surg.*, 69, 1982, s. 147-150.
18. SOETERS, P. B. - EBEID, A. M. - FISCHER, J. E.: Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas. *Ann. Surg.*, 190, 1979, s. 189-202.

19. SPIRO, H. M.: Clinical Gastroenterology. 4th Ed. New York, McGraw-Hill Inc. 1993. 1326 s.
20. WALSH, J. H.: Gastrointestinal hormones (s. 1-128). In: Physiology of the Gastrointestinal Tract. Ed. L. R. Johnson. 3. vyd. Vol. 1. New York, Raven Press 1994.

Klíčová slova: Somatostatin; Octreotid; Enterokutánní píštěle; Crohnova choroba; Totální parenterální výživa.

Další literatura u autorů

Do redakce došlo 14. 3. 1996