

## بررسی تاثیر درمانی استفاده از سندوستاتین بر معیارهای رانسون و میزان مورتالیته در بیماران دچار پانکراتیت حاد در بیمارستان امام حسین (ع) در سال ۹۰-۱۳۸۹

\*دکتر محمد رضا نیک شعار<sup>۱</sup>

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۹۱/۹/۷

تاریخ اعلام وصول: ۹۱/۷/۹

### چکیده

**سابقه و هدف:** هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی تاثیر استفاده از سندوستاتین بر معیار رانسون در بیماران دچار پانکراتیت حاد و بدنبال آن تعیین تاثیر دارو بر پیش آگهی و احتمال مورتالیته در این بیماران بود.

**مواد و روش‌ها:** این پژوهش یک کارآزمایی بالینی بود. بیماران دچار پانکراتیت حاد که در سال ۱۳۸۹-۱۳۹۰ به اورژانس بیمارستان امام حسین (ع) مراجعه کردند مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص پانکراتیت بر اساس درد ناحیه فوقانی شکم با انتشار به پشت، آمیلاز بالاتر از ۱۰۰ng/dL در خون و وجود ادم پانکراس در CT scan گذاشته شد. در گروه شاهد تنها درمان‌های معمول پانکراتیت حاد انجام گردید و در گروه دیگر علاوه بر درمان‌های روتین، بیماران روزانه ۳ دوز ۵۰mg سندوستاتین وریدی دریافت نمودند.

**یافته‌ها:** در هر گروه ۳۰ نفر وارد مطالعه شدند. میانگین معیار رانسون در روز سوم در گروه بیماران دریافت کننده سندوستاتین برابر  $3/5 \pm 1/6$  (۸-۱) و در گروه شاهد برابر  $3/8 \pm 1/6$  (۸-۲) بود که اختلاف معنادار آماری بین دو گروه بیماران یافت نشد ( $p=0/472$ ). در گروه دریافت کننده سندوستاتین ۲ بیمار و در گروه شاهد ۳ بیمار فوت کردند که از این نظر اختلاف آماری معناداری با یکدیگر نداشتند. در گروه بیماران دریافت کننده سندوستاتین ۳ بیمار و در گروه شاهد ۷ بیمار دچار سپسیس شدند که میزان بروز سپسیس در گروه دریافت کننده سندوستاتین به طور معناداری کمتر از گروه شاهد بود ( $p=0/042$ ). در نهایت مدت بستری در گروه بیماران دریافت کننده سندوستاتین به طور قابل توجهی کمتر بود ( $p<0/0001$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** سندوستاتین در کاهش نمره رانسون و جلوگیری از مرگ و میر در بیماران دچار پانکراتیت حاد، تاثیری ندارد، اما می‌تواند از بروز سپسیس در این بیماران جلوگیری نماید و مدت بستری در بیمارستان را نیز کاهش دهد.

**کلمات کلیدی:** پانکراتیت حاد، درمان، سندوستاتین، مرگ و میر

### مقدمه

بدلیل شروع ناگهانی، پیشرفت سریع و میزان مورتالیته بالا، مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است (۱-۵). مهمترین ویژگی پانکراتیت حاد این است که با گذشت زمان شدیدتر می‌شود و آزادسازی کنترل نشده عوامل التهابی سبب بروز واکنش‌های زنجیره‌ای می‌گردد که نقش مهمی در آسیب همزمان ارگان‌های مختلف بدن ایفا میکنند (۶-۹) افتراق بین انواع

پانکراتیت حاد یک بیماری التهابی پانکراس است که با عدم فیبروز یا فیبروز مختصر همراه است. عوامل مختلفی می‌توانند در بروز این پروسه دخیل باشند که از این بین می‌توان به سنگ‌های صفراوی، الکل، تروما و عفونت اشاره نمود. در برخی موارد نیز ویژگی‌های ارثی نیز در بروز بیماری دخیلند (۱). در سال‌های اخیر این بیماری

۱- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان امام حسین (ع) (\*نویسنده مسئول)  
تلفن: آدرس الکترونیک:

ترشحات پانکراس دارد و در نتیجه می‌تواند از عوارض پانکراتیت حاد بکاهد و یا آن را درمان نماید (۱۳، ۱۷-۲۲). اگرچه سندوستاتین می‌تواند به طرز موثری عوارض پانکراتیت حاد را کاهش و میزان بقا را افزایش دهد (۲۳، ۲۴)، اما بدلیل قیمت بالا، روش تزریق مشکل و آزاردهنده و نیمه عمر کوتاه، برخی محققین در صدد یافتن داروهای جایگزین ارزان قیمت هستند (۲۶، ۲۵، ۱۷، ۱۰). همچنین از آنجا که نتایج به دست آمده در مطالعات مختلف، متفاوت است، در حال حاضر اجماع و توافق نظری در مورد فواید استفاده از سندوستاتین وجود ندارد.

با توجه نتایج متناقض مطالعات مختلف در مورد تاثیرات استفاده از سندوستاتین و نیاز به یافتن روش‌های درمانی کارا و در عین حال ارزان قیمت و با حداقل عوارض جانبی، در این مطالعه به بررسی کارایی سندوستاتین در درمان بیماران دچار پانکراتیت حاد پرداختیم. هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی تاثیر استفاده از سندوستاتین بر معیار رانسون در بیماران دچار پانکراتیت حاد و بدنبال آن تعیین تاثیر دارو بر پیش آگهی و احتمال مورتالیتیه در این بیماران بوده است.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت یک مطالعه مورد-شاهدی (case-control)

ادماتوس خفیف و نوع نکروزان شدید پانکراتیت حاد برای تعیین روش درمانی مطلوب بسیار حایز اهمیت می‌باشد. به همین منظور سیستم‌های متعددی برای بررسی و تعیین شدت پانکراتیت حاد و پیش آگهی بیمار معرفی شده‌اند که از این میان می‌توان به معیار رانسون، معیار Imrie، معیار Apache II و Balthazar's TC score اشاره نمود (۱۰-۱۲). شدت بیماری معمولاً بر اساس علائم پروگنوستیک معیار رانسون (۱۰) که در سال ۱۹۷۴ ارائه گردیده است و یافته‌های CT scan (۱۱) تعیین می‌شود. معیار رانسون دارای ۱۱ آیتم است و به پیش بینی احتمال مورتالیتیه می‌پردازد (جدول ۱).

تا کنون درمان مشخصی برای جلوگیری از تاثیر مخرب آنزیم‌های گوارشی بر پانکراس و بافت‌های اطراف آن در پانکراتیت حاد شناخته نشده است. در نتیجه درمان بیماری همچنان تجربی است و بر سرکوب عملکرد ترشحی پانکراس و سیستم گوارشی تکیه دارد (۱۳).

سوماتوستاتین یک تترادکاپتید است که در سال ۱۹۷۳ کشف شد (۱۳). این ماده می‌تواند از ترشح بسیاری از غدد درون ریز و برون ریز سیستم گوارشی جلوگیری کند (۱۶-۱۴). سندوستاتین که بیشتر با نام Octerotide شناخته می‌شود یکی از آنالوگ‌های صناعی سوماتوستاتین با طول عمر حدود ۳ ساعت است و آبه نظر میرسد به صورت مستقیم یا غیرمستقیم از طریق بلوک آزادسازی کوله سیستوکینین و سکرترین تاثیرات قابل توجهی در جلوگیری از

جدول ۱- معیارهای رانسون بیماران در زمان ورود به اورژانس و پس از ۴۸ ساعت

پس از ۴۸ ساعت	در بدو پذیرش
افت هماتوکریت به میزان بیش از ۱۰ واحد	سن بیشتر از ۷۰ سال
افزایش BUN به میزان بیش از ۲ mg/dl	$WBC > 18000 / mm^3$
۸ mg/dL کلسیم سرم کمتر از Arterial $PO_2 < 60$ mmHg	$220 >$ گلوکز خون mg/dl
base deficit $> 5$ MEq/L	سرم LDH $> 400$ IU/L
fluid sequestration $> 4$ L	سرم AST $> 250$ IU/L
افت هماتوکریت به میزان بیش از ۱۰ واحد	سن بیشتر از ۵۵ سال
افزایش BUN به میزان بیش از ۵ mg/dl	$WBC > 16000 / mm^3$
۸ mg/dL کلسیم سرم کمتر از Arterial $PO_2 < 60$ mmHg	$200 >$ گلوکز خون mg/dl
base deficit $> 4$ MEq/L	سرم LDH $> 350$ IU/L
fluid sequestration $> 6$ L	سرم AST $> 250$ IU/L

پانکراتیت حاد ناشی از سنگ کیسه صفرا

پانکراتیت حاد به دلایلی غیر از سنگ کیسه صفرا

با دامنه وسیع شامل سفتریاسکون (gr ۱ دو بار در روز به صورت وریدی) و مترونیدازول (mg ۵۰۰ سه بار در روز به صورت وریدی) و آنتاگونیستهای وریدی H<sub>2</sub> بودند.

بیماران دو گروه از نظر سن، جنس، اتیولوژی، شدت بیماری بر اساس CT scan ورود با یکدیگر همسان شدند. موارد مورد بررسی در این مطالعه عبارت بودند از عوارض، مورتالیتیه، مدت بستری در بیمارستان و معیار رانسون که در نهایت بین دو گروه مقایسه شدند. پس از جمع آوری داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS ۱۶ برای انجام تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد. داده‌های کمی به صورت mean±SD و داده‌های کیفی به صورت تعداد و درصد ارائه شدند. برای مقایسه داده‌های کمی بین دو گروه مورد مطالعه از آزمون t مستقل و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و آزمون دقیق فیشر استفاده گردید. سطح معناداری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

با انجام این مطالعه هیچ گونه هزینه اضافی (بجز هزینه معمول درمان) به بیماران تحمیل نگردید و تامین هزینه داروی سندوستاتین وریدی بر عهده محققین فعال در طرح تحقیقاتی فعلی بود.

#### یافته‌ها

در هر گروه ۳۰ نفر وارد مطالعه شدند. آمار توصیفی و اطلاعات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه در جدول ۲ ارائه گردیده است، بر اساس داده‌های جدول ۲ دو گروه مورد بررسی (شامل گروه شاهد که

انجام گردید و در آن بیماران دچار پانکراتیت حاد که در سال ۱۳۸۹-۹۰ به اورژانس بیمارستان امام حسین (ع) (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی) مراجعه نمودند، در صورت احراز شرایط مورد نظر و امضای رضایت نامه کتبی آگاهانه توسط خود بیمار یا همراهان (در مواردی که وضعیت بیمار وخیم بود) در مطالعه شرکت داده شدند و اجازه انجام مطالعه حاضر از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی اخذ گردید.

شرایط ورود به مطالعه فعلی عبارت از وجود یک مورد یا بیشتر از معیارهای رانسون در زمان ورود بیمار به اورژانس و یافته‌های CT scan مبنی بر وجود پانکراتیت حاد بودند. در این مطالعه از نمونه‌گیری غیر تصادفی ساده استفاده شد و حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی در هر گروه ۳۰ نفر تعیین گردید (۱۸، ۱۳).

تشخیص پانکراتیت بر اساس درد ناحیه فوقانی شکم با انتشار به پشت، آمیلاز بالاتر از ۱۰۰ ng/dL در خون و وجود ادم پانکراس در CT scan گذاشته شد و بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند در گروه شاهد تنها درمان‌های معمول پانکراتیت حاد انجام گردید، در حالی که در گروه دیگر (گروه کنترل) علاوه بر درمان‌های روتین، بیماران روزانه ۳ دوز ۵۰gm سندوستاتین وریدی دریافت می‌نمودند. درمان‌های معمول پانکراتیت حاد که در هر دو گروه بیماران یکسان بود عبارت از احیای بیمار با مایعات، درناژ نازوگاستریک، total parenteral nutrition، آنتی بیوتیک‌های وریدی

جدول ۲- مقایسه اطلاعات دموگرافیک و بالینی زمینه‌ای بیماران در زمان ورود به اورژانس

شاخص‌ها	گروه	
	گروه شاهد (n=۳۰)	گروه سندوستاتین (n=۳۰)
سن (سال)	۵۴/۹±۹/۵ (۲۸-۸۱)	۵۲/۵±۹/۱ (۳۰-۷۵)
جنس	۱۱	۱۳
	۱۹	۱۷
شدت بیماری بر CT اساس	۲۸	۲۸
	۲	۲
اتیولوژی	۳۰	۲۹
	۰	۱
		الکل

p-value

۰/۳۲۴

۰/۷

>۰/۰۵

>۰/۰۵

مرد

زن

خفیف (ادماتوس)

شدید (نکروزان)

سنگ صفراوی

الکل

شاخص‌ها

سن (سال)

جنس

شدت بیماری بر CT اساس

اتیولوژی

بود که با انجام آزمون t مستقل اختلاف معنادار آماری بین دو گروه از نظر مدت بستری یافت شد بطوری که مدت بستری در گروه بیماران دریافت کننده سندوستاتین به طور قابل توجهی کمتر بود ( $p < 0/0001$ ).

### بحث و نتیجه گیری

پانکراتیت حاد یک بیماری التهابی خطرناک و کشنده است که امکان درگیری ارگان‌ها و بافت‌های مختلف در آن وجود دارد و میزان مورتالیت ناشی از آن به شدت بیماری بستگی دارد (۲۸، ۲۷). اطلاعات ما در مورد پاتوفیزیولوژی پانکراتیت بسیار محدود است و همین مساله باعث گردیده است تا درمان این بیماری نیز تا حدود زیادی تجربی باشد. تاثیر روش‌های درمانی مختلفی که تا کنون معرفی شده‌اند، بر سیر و نتیجه بیماری بسیار ناامید کننده بوده است (۲۹، ۱۳). در حال حاضر توصیه می‌گردد تا زمانی که عفونت وجود ندارد، درمان‌های غیرجراحی شامل کنترل دقیق وضعیت بیمار و روش‌های حمایتی، تامین مایعات مورد نیاز بدن و کاهش ترشحات پانکراس که تنها روش‌های درمانی موثر در افزایش میزان زنده ماندن بیماران است انجام شود (۳۰، ۱۳).

تاکنون داروهای مختلفی مانند کلسیتونین، گلوکاغون، آنتی اکسیدان‌های سیستمیک، آنتاگونیست‌های گیرنده اینترلوکین‌های مختلف، آنتی پروتئازها شامل آپروتینین و gabexate-mesilate و بازدارنده‌های ترشحات پانکراس مانند سوماتوستاتین و آنالوگ‌های آن برای درمان پانکراتیت حاد معرفی شده‌اند (۲۸). اما به هر حال همچنان تناقضات فراوانی در رابطه با کارایی این داروها بویژه بازدارنده‌های ترشحات پانکراس در درمان پانکراتیت حاد وجود دارد و مشکل مهم این است که تا کنون دارویی که بتوان از آن بویژه در مراحل اولیه استفاده کرد تا از SIRS جلوگیری و عوارض بیماری را محدود نماید، در دست نیست (۳۱، ۲۸).

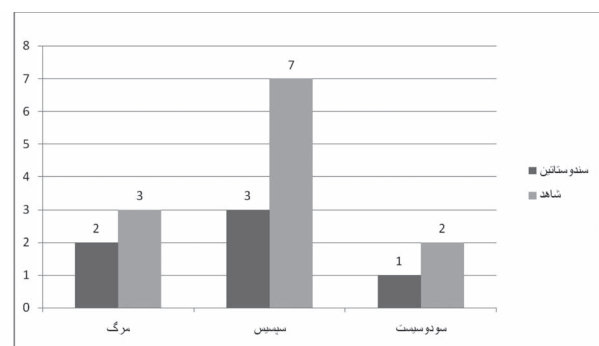
استفاده از سوماتوستاتین و سندوستاتین در درمان پانکراتیت حاد در مطالعات متعدد آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته که با نتایج متفاوت و بعضاً متناقضی همراه بوده است، برای مثال در بعضی مطالعات قبلی به تاثیر مثبت (۳۲-۳۶) و در برخی دیگر از تحقیقات به عدم وجود تاثیر درمانی سندوستاتین (۳۷-۴۲) اشاره شده است. در برخی از این مطالعات نشان داده شده است که سندوستاتین

درمان‌های معمول پانکراتیت حاد را دریافت نمودند و گروه کنترل دریافت کننده سندوستاتین وریدی) از نظر سن، جنس، اتیولوژی مسبب پانکراتیت حاد و شدت بیماری در زمان ورود به اورژانس از نظر آماری اختلاف معناداری با هم نداشتند.

در مطالعه فعلی میانگین معیار رانسون در روز سوم در گروه بیماران دریافت کننده سندوستاتین برابر  $3/5 \pm 1/6$  (۱-۸) و در گروه شاهد برابر  $3/8 \pm 1/6$  (۲-۸) بود، که با انجام آزمون t مستقل اختلاف معنادار آماری بین دو گروه بیماران یافت نشد ( $p = 0/472$ ). از سوی دیگر در گروه بیماران دریافت کننده سندوستاتین، ۲ بیمار (۳/۳٪) و در گروه شاهد ۳ بیمار (۱۰٪) فوت کردند که آزمون دقیق فیشر نشان داد که دو گروه بیماران از این نظر اختلاف آماری معناداری با یکدیگر ندارند.

در گروه بیماران دریافت کننده سندوستاتین، ۳ بیمار (۱۰٪) و در گروه شاهد، ۷ بیمار (۲۳/۳٪) دچار سپسیس شدند. آزمون دقیق فیشر نشان داد که میزان بروز سپسیس در گروه بیماران دریافت کننده سندوستاتین به طور معناداری کمتر از گروه شاهد بود ( $p = 0/042$ ). از دیگر عوارضی که در این مطالعه یافت گردید، سودوسیست بود که در گروه سندوستاتین در یک بیمار و در گروه شاهد در ۲ بیمار مشاهده شد. بر اساس آزمون دقیق فیشر اختلاف بین دو گروه از نظر میزان سودوسیست معنادار نبود (نمودار ۱).

در نهایت میانگین مدت زمان بستری در بیمارستان بین دو گروه مورد نظر مقایسه گردید و مشاهده شد که میانگین مدت بستری در گروه بیماران دریافت کننده سندوستاتین برابر  $7/8 \pm 1/4$  روز (۱۰-۶ روز) و در گروه شاهد برابر  $11/9 \pm 3/4$  روز (۲۲-۷ روز)



نمودار ۱- مقایسه میزان بروز عوارض پانکراتیت حاد در بیماران دو گروه مورد بررسی. (آزمون دقیق فیشر نشان داد که اختلاف بین دو گروه از نظر مرگ و سودوسیست معنادار نیست ( $P=1$ ). اما دو گروه اختلاف معناداری از نظر میزان بروز سپسیس دارند ( $P=0/042$ ))

و یا بیماران دچار پانکراتیت حاد خفیف یا حجم نمونه کوچکی از بیماران را بررسی کرده‌اند و همین مشکلات ممکن است علت به دست آوردن نتایج متفاوت باشد. Fiedler و همکاران در سال ۱۹۹۶ در یک مطالعه مورد-شاهدی به بررسی نتایج درمان بیماران دچار پانکراتیت حاد نکروزان با استفاده از سندوستاتین پرداختند و بیان نمودند که این دارو می‌تواند در کاهش عوارض پانکراتیت حاد از جمله مورتالیتیه ناشی از آن مفید باشد. آن‌ها مشاهده نمودند که میزان سندرم دیسترس تنفسی (۱۸٪ در برابر ۴۰٪)، شوک گردش خون (۵۱٪ در برابر ۸۷٪) و مورتالیتیه (۲۶٪ در برابر ۶۱٪) به طور معناداری در گروه سندوستاتین کمتر از گروه شاهد بود (۴۹). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۰ انجام گردیده است، Paran و همکاران در یک مطالعه مورد-شاهدی به مقایسه نتایج درمان AP نکروزان در ۵۰ بیمار (۲۵ بیمار در هر گروه) پرداختند و مشاهده نمودند که میزان بروز سپسیس (۲۴٪ در برابر ۷۶٪) و ARDS (۲۸٪ در برابر ۵۶٪) در گروه سندوستاتین به طور معناداری کمتر از گروه دیگر بود. همچنین مدت بستری در بیمارستان به طور معناداری در گروه سندوستاتین کمتر بود (۲۰/۶ روز در برابر ۳۳/۱ روز). در گروه درمان، ۲ بیمار (۸٪) و در گروه شاهد، ۸ بیمار (۳۲٪) فوت کردند. در نهایت این محققین نتیجه گرفتند که این یافته‌ها نشان می‌دهد که Octerotide می‌تواند تاثیرات مفیدی در درمان پانکراتیت حاد داشته باشد (۱۳). Deng و همکاران نیز در سال ۲۰۱۱ به بررسی نتایج درمان بیماران دچار پانکراتیت حاد و سندرم کمپارتمان شکمی با لاپاروتومی و تزریق شریانی ممتد و موضعی سندوستاتین پرداختند و نتایج قابل قبولی به دست آوردند (۳۰). Ladas و همکاران در یک مطالعه مروری در سال ۱۹۹۲ عنوان نمودند که سوماتوستاتین و آنالوگ‌های آن در درمان پانکراتیت حاد مفیدند و با کاهش نیاز به داروهای بی‌دردی، عوارض موضعی بیماری و مدت بستری همراهند، اما تاثیر آن‌ها بر میزان مورتالیتیه مورد تردید است و باید بررسی شود (۲۹). Li و همکاران نیز در سال ۲۰۱۱ در مطالعه مروری خود به بررسی مطالعات آزمایشگاهی و بالینی مربوط به تاثیر سوماتوستاتین و سندوستاتین در درمان پانکراتیت حاد در سه دهه پرداختند و عنوان نمودند که با توجه به اثرات ضد التهابی سوماتوستاتین و تاثیر آن در کاهش تونیسیته اسفنکتر ادی و نیز با توجه به پایین تر بودن سطح سوماتوستاتین از سطح نرمال در بیماران

می‌تواند با مکانیسم‌هایی شامل جلوگیری از آزادسازی PLA<sub>2</sub>، ایترلوکین، TNF- $\alpha$  و اکسید نیتروژن در خون و القای آپوپتوز در سلول‌های پانکراس، به درمان پانکراتیت حاد کمک نماید (۲۵، Zhang). (۱) و همکاران در دو مطالعه بر روی موشها مشاهده نمودند که درمان زودهنگام با سندوستاتین و بایکالین از طریق مکانیسم‌هایی نظیر جلوگیری از عملکرد عوامل التهابی نظیر NF-kB و بیان P-selectin و القای آپوپتوز بوضوح از تاثیرات نامطلوب پانکراتیت حاد بر کلیه هاوکید و آسیب مخاط روده جلوگیری نماید (۸، ۱). همین محققان در مطالعه دیگری بیان نمودند که فعالیت بیش از حد ماکروفازها که محل تجمع اصلی آن‌ها در سلول‌های کوپر کبد است، با تولید بیش از حد سیتوکین‌ها، مکانیسم اصلی بروز MODS حین پانکراتیت حاد است و سندوستاتین و بایکالین می‌توانند با کاهش AST، ALT، بیان پروتئین Bcl-2 و افزایش بیان پروتئین Bax و نیز القای آپوپتوز از بروز عوارض ناشی از پانکراتیت حاد در موش‌ها جلوگیری کنند (۴۳). Wegner و همکاران (۴۴) و Zhou و همکاران (۴۵) نیز در مطالعات خود تاثیرات مفید ناشی از درمان با سندوستاتین را در کاهش آسیب‌های هیستوپاتولوژیک و ایلئوس مشاهده نمودند. البته باید توجه نمود که همانگونه که گفته شد بر خلاف این مطالعات آزمایشگاهی، گزارش‌هایی نیز وجود دارند که تاثیرات گفته شده برای سندوستاتین را در حیوانات مورد آزمایش خود، تایید نمی‌نمایند (۳۷-۴۲). به عنوان مثال Tullasay و همکارانش در یک مطالعه بر روی حیوانات نشان دادند که سندوستاتین تاثیری در درمان پانکراتیت حاد ندارد و تجویز آن منطقی و مفید به نظر نمی‌رسد (۴۲).

همانند مطالعات آزمایشگاهی، نتایج مطالعات بالینی انجام شده در مورد کاربرد سوماتوستاتین و آنالوگ‌های آن در درمان پانکراتیت حاد بسیار متفاوت و متناقض است و در متون علمی توافقی در مورد تاثیرات مثبت درمان با این داروها وجود ندارد (۳۱، ۳۰، ۴۶، ۴۸، ۴۷). اخیرا برخی مطالعات نشان داده‌اند که سوماتوستاتین قادر است عوارض موضعی پانکراتیت حاد را کاهش دهد و از ایجاد پانکراتیت نکروزان جلوگیری کند، در حالیکه سایر مطالعات نتوانسته‌اند فواید این داروها را در کاهش موربیدیتیه و مورتالیتیه ناشی از پانکراتیت نشان دهند (۲۸). بسیاری از این مطالعات دارای توان آماری ضعیف بوده‌اند و به صورت کارآزمایی بالینی انجام نشده‌اند

شدند، UHI و همکاران عنوان نمودند که سندوستاتین هیچ ارزشی در درمان پانکراتیت حاد ندارد (۳۱)، همچنین در مطالعه Citone و همکاران در سال ۲۰۰۱ که به مقایسه نتایج درمان پانکراتیت حاد با روش‌های مرسوم با و بدون سندوستاتین پرداختند نیز نتیجه گرفتند که این دارو در درمان پانکراتیت حاد موثر نیست و نمی‌تواند از عوارض و مورتالیت ناشی از آن جلوگیری کند (۲۸). بر اساس یافته‌های مطالعه فعلی سندوستاتین در کاهش نمره رانسون و جلوگیری از مرگ و میر در بیماران دچار پانکراتیت حاد، تاثیری ندارد، اما می‌تواند از بروز سپسیس در این بیماران جلوگیری نماید و مدت بستری در بیمارستان را نیز کاهش دهد. مطالعات بیشتر با حجم نمونه زیادتر توصیه می‌شود.

دچار پانکراتیت حاد، تزریق این داروها می‌تواند منطقی و عقلانی باشد، اما همچنان به انجام مطالعات فراوان دیگری نیازمندیم (۴۸). در مطالعه فعلی نیز اگرچه تزریق سندوستاتین تاثیری بر نمره رانسون و کاهش میزان مرگ و میر بیماران نداشت، اما در جلوگیری از بروز سپسیس به عنوان یکی از عوارض خطرناک پانکراتیت حاد، موثر بود و مدت بستری در بیمارستان را نیز به میزان قابل توجهی کاهش داد که قطعاً در کاهش هزینه‌های درمانی نقش مهمی خواهد داشت. به هر حال بر خلاف مطالعات ذکر شده قبلی و نتایج مطالعه فعلی، مطالعاتی نیز وجود دارند که هیچ ارزشی برای درمان با سندوستاتین قائل نیستند و استفاده از آن را مورد تایید قرار نداده‌اند. در بزرگ‌ترین کارآزمایی بالینی که در آن ۳۰۲ بیمار دچار پانکراتیت حاد شدید از مراکز درمانی مختلف شرکت داده

## References

- Zhang X, Feng G, Weng W, Liang J, Lin N, Cai Y, et al. Protective effects of baicalin and octreotide on intestinal mucosa of rats with severe acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2009; 20(2): 108-15.
- Bumbasirevic V, Radenkovic D, Jankovic Z, Karamarkovic A, Jovanovic B, Milic N, et al. Severe acute pancreatitis: overall and early versus late mortality in intensive care units. *Pancreas* 2009; 38(2): 122-5.
- Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14(5): 675-84.
- Ioannidis O, Lavrentieva A, Botsios D. Nutrition support in acute pancreatitis. *JOP* 2008; 9(4): 375-90.
- Christophi C, Millar I, Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C. Hyperbaric oxygen therapy for severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(11): 2042-6.
- Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas* 2007; 34(1): 1-14.
- Dimagno MJ, Dimagno EP. New advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23(5): 494-501.
- Zhang XP, Chen L, Hu QF, Tian H, Xu RJ, Wang ZW, et al. Effects of large dose of Dexamethasone on inflammatory mediators and pancreatic cell apoptosis of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(41): 5506-5511.
- Zhang XP, Zhang L, Chen LJ, Cheng QH, Wang JM, Cai W, et al. Influence of Dexamethasone on inflammatory mediators and NF-kappaB expression in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(4): 548-556.
- Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
- Ranson JHC, Balthazar E, Caccavali R, Cooper M. Computed tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1985; 201: 656-663.
- Pavlidis TE, Pavlidis ET, Sakantamis AK. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9(5): 482-6.
- Paran H, Mayo A, Paran D, Neufeld D, Shwartz I, Zissin R, et al. Octreotide treatment in patients with severe acute pancreatitis. *Diges Dis Sci* 2000; 45(11): 2247-2251.
- Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179: 77-79.
- Polak J, Pearse AGE, Grimelius L, Bloom S, Arimura A. Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D cells. *Lancet* 1975; 1: 1220-1222.
- Reichlin S. Somatostatin. *N Engl J Med* 1983; 309: 1556-1563.
- Tian H, Zhang X, Wu C, Chen L, Ying R, Ye J, et al. Effects of Baicalin and Octreotide on the serum TNF-alpha level and apoptosis in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis. *Inflammation* 2009; 32(3): 191-201.

- 18- Nikou GC, Amaoutis TP, Giamarellos-Bourboulis EJ, Samolada O, Vafiadis-Zouboulis I, Katsilambros N, et al. The significance of the dosage adjustment of Octreotide in the treatment of acute pancreatitis of moderate severity. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(42): 1754-1757.
- 19- Bagnenko SF, Rukhliada NV, Tolstoi AD, Gol'tsov VR, Nazarov VE. Comparative characteristics of Octreotide and famotidine in the treatment of acute pancreatitis. *Vestn Khir Im II Grek* 2002; 161(6): 26-29.
- 20- Thomopoulos KC, Pagoni NA, Vagenas KA, Theocharis GI, Nikolopoulou VN. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduced the incidence of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(5): 726-31.
- 21- Foster E, Leung J. Pharmacotherapy for the prevention of post ERCP pancreatitis. *Am J Gastroenter* 2007; 102: 52-5.
- 22- Williams ST, Woltering EA, O'Dorisio TM, Fletcher WS. Effect of octreotide acetate on pancreatic exocrine function. *Am J Surg* 1989; 157: 459-462.
- 23- Cheng RC, Wang JZ, Ma WL, Diao C, Luo HY. Protective effects of Octreotide on hepatocytes apoptosis induced by pancreatitis associated ascitic fluid in rats. *Chin J Exp Surg* 2005; 22(8): 947-949.
- 24- Tang CL, Zhang L, Zhang SD. Experimental study of using Octreotide in treatment of acute pancreatitis. *J Hepatopancreatobiliary Surg* 1996; 8(3): 99-100.
- 25- Xiping Z, Jie Z, Qin X, Guanghua F, Yang C, Tongfa J, et al. Influence of baicalin and octreotide on NF-kappaB and p-selectin expression in liver and kidney of rats with severe acute pancreatitis. *Inflammation* 2009; 32(1): 1-11.
- 26- Lieb II JG, Shuster JJ, Theriaque D, Curington C, Cintrón M, Toskes PP. A pilot study of octreotide LAR vs. octreotide tid for pain and quality of life in chronic pancreatitis. *JOP* 2009; 10(5): 518-522.
- 27- Becker V. Pathological anatomy and pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Surg* 1981; 5: 303-313.
- 28- Citone G, Perri S, Nardi M Jr, Maira E, Lotti R, Gabbielli F, et al. Efficacy of somatostatin and its analogues in the treatment of acute pancreatitis: clinical retrospective study. *G Chir* 2001; 22(4): 139-49.
- 29- Ladas SD, Raptis SA. Conservative treatment of acute pancreatitis: the use of somatostatin. *Hepatogastroenterology* 1992; 39(5): 466-9.
- 30- Deng Z-G, Zhou J-Y, Yin Z-Y, Peng Y-Y, Wang F-Q, Wang X-M. Continuous regional arterial infusion and laparotomic decompression for severe acute pancreatitis with abdominal compartment syndrome. *World J Gastroenterol* 2011; 17(44): 4911-4916.
- 31- Uhl W, Anghelacopoulos SE, Friess H, Büchler MW. The role of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion* 1999; 60(Suppl 2): 23-31.
- 32- Lankisch PG, Koop H, Winckler K, et al. Somatostatin therapy of acute pancreatitis. *Gut* 1977; 18: 713-16.
- 33- Schwedes U, Althoff PH, Klempa I, et al. Effect of somatostatin on bile-induced acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. *Horm Metab Res* 1979; 11: 655-61.
- 34- Mann NS, Mauch MJ, Barnett R. Intraductal somatostatin protects against experimentally induced pancreatitis. *Gastroenterology* 1980; 78: 1217.
- 35- Baxter JN, Jenkins SA, Day DW, Roberts NB, Cowell DC, Mackie CR, et al. Effects of somatostatin and a long-acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg* 1985; 72(5): 382-5.
- 36- Augelli NV, Hussain SM, McKain MM, et al. Effect of SMS 201-995(a long-acting somatostatin analogue) on bile induced acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. *Arch Surg* 1989; 55: 389-91.
- 37- Degertekin H, Ertan A, Akdamar K, et al. Effects of somatostatin and a somatostatin agonist on diet-induced pancreatitis in mice. *Peptides* 1985; 6: 1245-7.
- 38- Schlarmann DE, Beinfeld MC, Andrus C, et al. Effects of somatostatin on acute canine experimental pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1987; 2: 247-55.
- 39- Murayama KM, Drew FB, Joehl RJ. Does somatostatin analogue prevent experimental acute pancreatitis? *Arch Surg* 1990; 125: 1570-2.
- 40- Metrakos P, Rosenberg L, Duguid WP, et al. Prophylactic sandostatin potentiates acute pancreatitis. *Surg Forum* 1990; 41: 160-1.
- 41- Zhu ZH, Holt S, El-Lbishi MS, et al. A somatostatin analogue is protective against retrograde bile salt-induced pancreatitis in the rat. *Pancreas* 1991; 6: 609-13.
- 42- Tulassay Z, Nemeth J, Vargas G, Papp M. Effect of somatostatin on experimental pancreatic lesions and their sequelae. *Orv-Hetil* 1991; 132: 1631-1638.
- 43- Zhang XP, Zhang J, Ren Z, Feng GH, Zhu W, Cai Y, et al. Study on protecting effects of baicalin and octreotide on hepatic injury in rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(42): 6551-9.
- 44- Wenger FA, Kilian M, Heukamp I, Foitzik T, Jacobi CA, Guski H, et al. Effects of octreotide in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(11): 1872-6.
- 45- Zhou H, Gao J, Wu W, Liu L, Wei L, Zou D, Li Z. Octreotide ameliorates intestinal dysmotility by interstitial cells of Cajal protection in a rat acute necrotizing pancreatitis model. *Pancreas* 2011; 40(8): 1226-33.
- 46- Güler O, Akturan S, Kisli E, Dolapçı I, Caydere M, Akova A. Acute pancreatitis, bacterial translocation, and different octreotide regimens: an experimental study. *Surg Today* 2009; 39(10): 876-83.
- 47- Uhl W, Büchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of

- octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. Gut 1999; 45(1): 97-104.
- 48- Li J, Wang R, Tang C. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis - basic and clinical studies for three decades. Curr Pharm Des 2011; 17(16): 1594-601.
- 49- Fiedler F, Jauernig G, Keim V, Richter A, Bender HJ. Octreotide treatment in patients with necrotizing pancreatitis and pulmonary failure. Intensive Care Med 1996; 22(9): 909-15.



# The effect of Sandostatin on Mortality and Ranson's score of patients with acute pancreatitis

\*Mohammad Reza Nikshoar<sup>1</sup>

Received: 11 Sep 2012

Accepted: 27 Nov 2012

## Abstract

**Background:** To study the outcome of using Sandostatin on Ranson's criteria among patients with acute pancreatitis.

**Materials and Methods:** It was a clinical trial. Thirty patients in each group were entered in the study. Patients with acute pancreatitis coming to Imam Hossein Medical Center, Tehran, Iran from 2010 to 2011 were studied. The diagnosis of pancreatitis was based on upper abdominal quadrant pain with radiating to the back, serum amylase higher than 100ng/dL and pancreatic edema observed in CT scan. In the intervention group patients received routine treatment plus 50µg Sandostatin IV. In the control group patients only received routine treatment.

**Results:** The average Ranson's score in Sandostatine group was  $3.5 \pm 1.6$  and in control group it was  $3.8 \pm 1.6$  witch did not show a significant difference. In Sandostatin group two patients and in the control group, three patients expired and it did showing no statistical difference. The sepsis accrued in 3 patients from Sandostatin group and seven patients from controls ( $p=0.042$ ). The length of hospitalization was shorter for Sandostatin group ( $p<0.0001$ ).

**Conclusion:** Sandostatine did not significantly changed Ranson's score or mortality among patients with acute pancreatitis, but reduced the chance of sepsis and the length of hospitalization.

**Keywords:** Acute pancreatitis, treatment, Sandostatine, mortality

1- (\*Corresponding Author) Assistant Professor, Imam Hossein Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
Tel: E-Mail: