

A szomatosztatin és az emésztőrendszer

Klinikai tapasztalatok

Herszényi László dr. ■ Mihály Emese dr. ■ Tulassay Zsolt dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A szomatosztatin az emésztőrendszerre sokrétűen hat. Gátolja az emésztőrendszeri hormonok felszabadulását, a gyomor, a hasnyálmirigy és az epe exokrin működését, csökkenti a motilitást és befolyásolja egyes tápanyagok felszívódását is. E sokirányú hatás alapján fokozott várakozás előzte meg a szomatosztatinkezelés eredményességét különböző emésztőrendszeri betegségekben. A szomatosztatinkezelés realitását az elhúzódó hatású analógok (octreotid, lanreotid) kialakítása teremtette meg. Az elmúlt negyed században kiterjedt vizsgálatok tisztázták a szomatosztatinanalógok eredményességét és helyét különböző emésztőrendszeri betegségek kezelésében. A tanulmány az eredmények rövid összefoglalására és értékelésére tesz kísérletet. A kezelés az emésztőrendszer számos kóros állapotában hatékony, a klinikai gyakorlat részévé azonban csak a neuroendokrin daganatok elsődleges konzervatív, valamint a nyelőcsőviszér-vérzések és a hasnyálmirigysipolyok kiegészítő kezelésében vált. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 1535–1540.

Kulcsszavak: szomatosztatin, octreotid, emésztőrendszeri betegségek, nyelőcsővarix-vérzés, hasnyálmirigysipoly

Somatostatin and gastrointestinal tract

Clinical experiences

The effect of somatostatin on the gastrointestinal tract is complex; it inhibits the release of gastrointestinal hormones, the exocrine function of the stomach, pancreas and bile, decreases motility and influences absorption as well. Based on these diverse effects there was an increased expectation towards the success of somatostatin therapy in various gastrointestinal disorders. The preconditions for somatostatin treatment was created by the development of long acting somatostatin analogues (octreotide, lanreotide). During the last twenty-five years large trials clarified the role of somatostatin analogues in the treatment of various gastrointestinal diseases. This study summarizes shortly these results. Somatostatin analogue treatment could be effective in various pathological conditions of the gastrointestinal tract, however, this therapeutic modality became a part of the clinical routine only in neuroendocrine tumours and adjuvant treatment of oesophageal variceal bleeding and pancreatic fistulas. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 1535–1540.

Keywords: somatostatin, octreotid, gastrointestinal diseases, oesophageal variceal bleeding

(Beérkezett: 2013. augusztus 20.; elfogadva: 2013. szeptember 5.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

ERCP = retrográd cholangiopancreatographia; EST = endoszkópos szkleroterápia; GIP = gastric inhibitory peptid; LES = alsónyelőcső-sphincter; OGTT = orális glükóztolerancia-teszt; PPI = protonpumpagátló; VIP = vazóaktív intestinalis peptid

Szomatosztatin az emésztőrendszerben

A szomatosztatin a legtöbb emberi szervezetben megtalálható, legnagyobb mennyiségben azonban az idegrendszerben és az emésztőrendszerben mutatható ki.

A központi idegrendszerben a hypothalamusban, a nucleus arcuatusban, a periventricularis magokban és számos, hypothalamuson kívüli áréában is megtalálható. Emlősállatokban és emberben azonban az emésztőrendszer és a hasnyálmirigy tartalmazza legnagyobb mennyiségben. A gyomorban és a nyombélben kimutatható szomatosztatin 90%-a a D-sejtekben található. A vékonybélben és a vastagbélben a D-sejtek a lamina propria-ban és a crypták epithelsejtjei között helyezkednek el. Az emésztőrendszerben keletkező szomatosztatin kisebb része, mintegy 10%-a idegvégződéseken található. Jelen van a bélrendszer plexus myentericusában, a submucosa neuronjaiban és a nervus vagus rostjaiban is [1, 2, 3].

Az emésztőrendszerben a hasnyálmirigy is nagy mennyiségben tartalmaz szomatosztatint. A pancreasban a D-sejtekben szintetizálódik, amelyek az inzulint és a glukagont termelő sejtekkel szoros kapcsolatban állnak. Szomatosztatintartalmú endokrin sejteket az extrahepaticus epeutakban is kimutattak, a májparenchymában azonban nem találhatók.

A plazmában bazális körülmények között kimutatható szomatosztatin a splanchnicus szervekből származik. A szomatosztatin kiáramlását idegi, hormonális és helyi szöveti tényezők is befolyásolják. A szomatosztatin az emésztőrendszerben található célsejtekhez többféle úton juthat el. Az idegvégződéseken termelődő peptid a célsejteket az interstitiumon át éri el. Az endokrin és az exokrin hatás kialakulása is bizonyított. A parakrin szabályozás során pedig a D-sejtekben termelődő peptid a környezetében lévő célsejtekre az interstitiumon keresztül hat. Parakrin működésre utal például a különböző hormont termelő sejtek elhelyezkedése a hasnyálmirigyben. Ismert a neurotranszmitter mechanizmus is, amelynek során a neuronokban szintetizálódó szomatosztatin a szinapszisokon át fejt ki hatását más idegsejtekre. Öt különböző szomatosztatint kötő jelfogó ismert, amelyeknek szerkezete, szerkezeten belüli eloszlása és biológiai szerepe jellegzetes [4, 5].

A szomatosztatin az emésztőrendszerre sokrétűen hat. Gátolja számos emésztőrendszeri hormon felszabadulását, a gyomor, a hasnyálmirigy és az epe exokrin működését, csökkenti a gyomor és a bél motilitását és befolyásolja egyes tápanyagok felszívódását is [6, 7, 8, 9]. A szomatosztatin hatásait az emésztőrendszer működésére az 1. táblázat foglalja össze. A peptid befolyását azonban a különböző szervek szempontjából is vizsgálhatjuk.

A *gyomorban* az exokrin, az endokrin és a motorikus működést egyaránt gátolja. Egészségesekben csökkenti a splanchnicus területen, így a gyomor-bél rendszeren átáramló vér mennyiségét is. A szekréció gátlása közvetlenül és közvetve is kialakulhat. Közvetlenül hat ugyanis a fő- és parietalis sejtekre, megakadályozza ezenkívül a gasztrinhatás kialakulását, sőt gátolja a G-sejtek gasztrinsekreációját is.

1. táblázat | A szomatosztatin hatása az emésztőrendszer működésére

Emésztőrendszeri hormonszekréció:

Gátolja a gasztrin,olecisztokinin, VIP, bélglükagon, inzulin, motilin, GIP, pancreas, polipeptid, szekretin, motilin, neurotensin elválasztását.

Exokrin szekréció:

Gátolja a gyomorsav, pepszin, intrinszik faktor, pancreasbikarbonát, pancreasenzim, bélnedv és epe elválasztását.

Motilitás:

Gátolja a gyomor ürülését, az epehólyag és a bélrendszer simaizomzatának összehúzódását.

Felszívódás:

Csökkenti a kalcium, glükóz, galaktóz, glicerol, fruktóz, xilóz, laktóz, aminosavak, triglicerid és víz felszívódását.

Keringés:

Csökkenti a splanchnicus és portalis terület vérátáramlását, a vena portae nyomását és növeli az érrendszer ellenállását.

Trofikus hatás:

Csökkenti a sejtproliferációt.

A *hasnyálmirigyben* is gátolja mind az exokrin, mind pedig az endokrin működést. A sziget szervben a szomatosztatint termelő D-sejtek az A- és a B-sejtek környezetében helyezkednek el. A felszabaduló szomatosztatin parakrin hatás útján megakadályozza az inzulin és a glukagon kiáramlását. A szomatosztatin- és a glukagonelválasztás kapcsolatára a negatív feed-back szabályozás a jellemző. A glukagon fokozza a szomatosztatin elválasztását, a szomatosztatin viszont gátolja a glukagonét. Az inzulin és a szomatosztatin összefüggése nem ilyen szabályszerű. Inzulin adása ugyanis lényegében nem befolyásolja a szomatosztatin kiáramlását, az inzulin hiánya azonban fokozott szekréciót okoz. Eltérő az A- és B-sejtek szomatosztatin iránti érzékenysége is. A pancreas exokrin működését az emésztőenzimek elválasztásának csökkentésével közvetlenül és a szekretin, illetve aolecisztokinin gátlásával közvetett módon is befolyásolja.

A szomatosztatin a *vékonybél* működésére is hat. Gátolja a glukóz, az aminosavak és a zsírok felszívódását, a Brunner-mirigyek bikarbonátelválasztását és a bélnedv szekrécióját is, a bél motilitását pedig csökkenti. Gátolja számos, vékonybélben termelődő peptid, így aolecisztokinin, a szekretin, a gastrin inhibitory peptid, a bélglükagon, a motilin és a vazóaktív intestinalis peptid (VIP) felszabadulását. E hormonok szekréciójának gátlása révén, közvetve, a szervezet működésének számos területét befolyásolja.

Szomatosztatinkezelés az emésztőrendszer betegségeiben

A szomatosztatinkezelés lehetőségét a hormonhatású analógok (octreotid, lanreotid) teremtették meg. A rö-

2. táblázat | A szomatostatinanalóg-kezelés lehetőségei az emésztőrendszerben

- Carcinoid
- Neuroendokrin daganatok
- Nyelőcsővarix-vérzés
- Angiodysplasia
- Hasnyálmirigysipolyok
- Dumping szindróma
- Egyes hasmenéssel járó állapotok
- Bél-pseudoobstrució

vid hatású szintetikus, ciklikus szomatostatin-acetát klinikai alkalmazása néhány perces plazmafelezési ideje miatt ugyanis csak néhány kivételes esetben vált elfogadottá. Az elhúzódó hatású szomatostatinanalóg-kezelés lehetséges emésztőrendszeri javallatait a 2. táblázat foglalja össze.

A klinikai gyakorlatban leginkább a NET-tumrok, a nyelőcsővarix-vérzés és a hasnyálmirigysipolyok szomatostatinkezelése terjedt el. A NET-tumrok kezelésének eredményeiről a folyóiratban további összefoglalók olvashatók.

Nyelőcsővarix-vérzés

A szomatostatin és a hormonhatású analógok csökkentik a portalis nyomást, az azygos keringést, a nyelőcsővarixokon belüli nyomást, az alsónyelőcső-sphincter (LES) nyomását, valamint a gyomorsav- és pepszinszekréciót [10].

A kedvező hatásmechanizmusok miatt a szomatostatin hatékonyan csökkenti az aktív nyelőcsővarix-vérzést. Vizsgálatok igazolták, hogy heveny varixvérzésben a szomatostatin és a hormonhatású analógjainak hatékonysága megegyezik a vazopresszinnel, a szomatostatin azonban kevesebb a mellékhatása [11, 12, 13].

A szomatostatin az endoszkópos szkleroterápia (EST) utáni újravérzés kezelésében, illetve az újravérzés megelőzésében is hatékonyan bizonyult [14, 15, 16, 17].

Tizenöt randomizált, kontrollált vizsgálat metaanalízise szerint a vazóaktív kezelés (szomatostatin, octreotid vagy terlipressin) hatékonyan kiegészíti az endoszkópos kezelést (EST). A nyelőcsővísszérből származó vérzés kezelésének ma kétségtelenül az endoszkópos szkleroterápia az elsődleges és leghatékonyabb módszere. A vazóaktív kezelés korai alkalmazása az endoszkópos kezelés során a vérzés csillapítása révén javíthatja a látási viszonyokat is [18].

Felmerült annak a lehetősége is, hogy a szomatostatinkezelés nem varixeredetű felső tápcsatornai vérzés esetén is hasznos lehet az endoszkópos haemostasis és a protonpumpagátló (PPI-) monoterápia kiegészítéseként. Az eddigi adatok azonban arra utalnak, hogy ebben az esetben a szomatostatin alkalmazása nem jelent további előnyt a klasszikus endoszkópos vérzéscsillapítás és PPI-kezeléshez képest [19].

Újabban emésztőszervi angiodysplasia-vérzések esetén is beszámoltak a szomatostatin kedvező hatásáról. A szomatostatinanalóg alkalmazása csökkentette az angiodysplasiás vérzések miatt alkalmazott transzfúziós igényt. Az eddigi eredmények arra utalnak, hogy a refrakter, nehezen hozzáférhető angiodysplasia esetében, invazív kezelés szempontjából nagy kockázatú betegekben a szomatostatinanalóg-kezelés alkalmazása indokolt lehet [20].

Hasnyálmirigysipolyok

A hasnyálmirigysipoly kóros összeköttetés a hasnyálmirigy és a hámborított felszín között. Kialakulásának leggyakoribb oka a hasnyálmirigyét érintő sebészi beavatkozás (az esetek 75–80%-a). Pancreatoduodenectomiát követően a hasnyálmirigysipoly incidenciája 5–35%. A sipolyhoz köthető halálozás és morbiditás jelentős, a szokványos kezelés elhúzódó kórházi ápolással és jelentős költséggel jár. A hasnyálmirigysipoly konzervatív kezelésének alapja a megfelelő drenázs, folyadékpótlás és táplálás. Az elhúzódó, rendszerint hat hónapig tartó konzervatív kezelés az esetek 80%-ában a fistula záródásához vezet. Kiterjedt konzervatív kezelésre refrakter esetekben a fistula sebészi zárására van szükség [21, 22, 23].

A szomatostatin csökkenti a pancreas exokrin, az epe, a vékonybél szekrécióját, és növeli a folyadék- és elektrolitfelszívódást, ezért alkalmazása kézenfekvő a pancreasfistula konzervatív kezelésében. Az eredmények arra utalnak, hogy octreotiddal az egyéb kezeléssel eredményesen nem befolyásolható, állandósult, nagy hozamú külső hasnyálmirigysipolyok gyógyulása elősegíthető [24, 25]. A hazai és nemzetközi adatok és a nagy metaanalízisek szerint a perioperatív szomatostatinanalóg a műtétek után keletkező sipolyok arányát is csökkenti [22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33].

Egyéb emésztőrendszeri eltérések szomatostatinkezelése

Dumping szindróma

A gyomor reszekciója után a betegek egy részében megjelenő dumping szindróma kialakulásának hátterében kompenzáló folyamatok állnak. A gyomor részleges eltávolítása után ugyanis az étkezés során hiperozmoláris tápanyagok jutnak a tágult jejunumba, és ezért folyadék és elektrolit áramlik a bél lumenébe. Ezzel párhuzamosan a plazma térfogata csökken és több hormon koncentrációja megváltozik. Emelkedik a szerotonin, a bradikinin, a neurotenzin, az inzulin, a glükagon, valamint a VIP és a gastric inhibitory peptid (GIP) plazmaszintje. A korai dumping szindróma tehát a plazmatérfogat csökkenésével, különböző hormonok plazmaszintjének következményes változásával és ezzel összefüggő vazomotoros jelenségekkel jellemezhető. A késői klinikai tünete a hypoglykaemia, amely relatív hyperglykaemiát

követően alakul ki az étkezés után egy-három órával. Keletkezésében a fokozott inzulinkiáramlásnak van döntő szerepe. Ezt részben a vér cukorszintjének emelkedése, részben pedig a GIP-elválasztás fokozódása váltja ki.

A betegség tehát összetett folyamatok eredménye, amelyek lényeges eleme a plazma térfogatának és különböző hormonok plazmaszintjének változása [34].

A szomatostatin élettani hatásai között különböző emésztőrendszeri peptidok kiáramlásának gátlása és a bél folyadék- és elektrolitforgalmának szabályozása is szerepel. Olyan folyamatokat befolyásol tehát, amelyeknek a dumping szindróma kialakulásában szerepet tulajdonítunk.

Saját vizsgálataink azt bizonyították, hogy az elhúzó hatású szomatostatinanalóg adásával megelőzhető a korai és a késői stádiumban is a tünetek megjelenése, amelyet Billroth II. szerint gyomorcsomoklásra átesett betegek glükózterhelése váltott ki. A szomatostatinanalóg nemcsak a szubjektív tüneteket befolyásolta, de gátolta a VIP kiáramlását és a postprandialis hypoglykaemia keletkezésében szerepet játszó peptidok (inzulin, GIP) növekedését is [35].

A szomatostatinanalóg-kezelés hatását számos nemzetközi vizsgálat is igazolta. A kezelés javítja az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) eredményeit, enyhíti a tüneteket és javítja a posztoperatív betegek életminőségét [36, 37].

A dumping szindróma klinikai jelentősége az utóbbi időben háttérbe szorult, mivel a peptikus fekélybetegség kezelése alapvetően megváltozott, és a gyomor csomoklására csak kivételes esetekben kerül sor.

Idült hasmenés, bél-pseudoobstructio

Az idült hasmenés empirikus, nem specifikus kezelésében octreotid adása is megalapozott lehet. A szekréciónak befolyásolásában, az exokrin szekréciónak csökkentése révén válhat hatékonyá. Az elhúzó hatású szomatostatinanalóg kedvező hatása tapasztalható az idült hasmenések különleges formáiban, így az AIDS-hez, rövidbél-szindrómához vagy kemoterápiás kezeléshez társuló hasmenéses állapotokban [38, 39, 40, 41].

Az intestinalis pseudoobstructio kezelésében az octreotid kedvező hatása a vékonybél motoros működésének serkentése révén valósul meg [42, 43].

Heveny hasnyálmirigy-eltérések

A szomatostatin a hasnyálmirigy exokrin és endokrin működésének gátlása révén segítheti a hasnyálmirigy nyugalmi állapotának kialakulását, amely a heveny hasnyálmirigy-gyulladás kezelésének fontos törekvése. A szomatostatin klinikai alkalmazási lehetőségeinek felmérésekor ezért elsőrendűen merül fel lehetséges szerepe a heveny hasnyálmirigy-eltérések, akut gyulladás vagy iatrogén sérülések ellátásában. Két közelítési mód vetődött fel: a terápiás és a prevenció szemlélet. A heveny hasnyálmirigy-gyulladás szomatostatinkezeléséről számos beszámoló olvasható, amelyek eredményei arra

utalnak, hogy ez a kezelés nem befolyásolja a hasnyálmirigy heveny gyulladását. Ezt kísérleti adatok is alátámasztják.

Az octreotid hatását különböző módon patkányokban létrehozott heveny kísérleti pancreaskárosodásra és az azt követő regenerációra vizsgálva megállapítható, hogy az intraductalis beavatkozásokkal előidézett súlyos, heveny pancreaskárosodás befolyásolásában az elhúzó hatású szomatostatinanalóg nem hatásos. A caeruleinnel kiváltott metabolikus pancreatitis akut fázisában viszont a szer kedvezően hatott: mérsékelte az enzimek szérumszintjének növekedését. A regeneráció vizsgálatokor azonban kiderült, hogy a caerulein-pancreatitis állatokban a bekövetkező atrophia jeleként csökkent a hasnyálmirigy súlya, és ezt az elhúzó hatású szomatostatinanalóg nem befolyásolta. Sőt a szer a caerulein kiváltotta DNS növekedését is ellensúlyozza, tehát a reaktív hyperplasia ellen hat. A szomatostatinanalóg tehát a hasnyálmirigy-károsodás utáni restitúciót nem gyorsítja, sőt a reaktív, károsodást követő helyreállítás ellen hat. Huzamosabb adása ezért nem célszerű [44].

Az octreotid hasnyálmirigy-sérülést megelőző alkalmazása fokozott kockázatú hasnyálmirigyműtétek során, illetve diagnosztikus vagy terápiás endoszkópos eljárások során merül fel. *Flautner és mtsai* idült pancreatitis és szövődményei miatt végzett hasnyálmirigyműtétek pre- és perioperatív időszakában ciklikus szomatostatin alkalmazva azt tapasztalták, hogy a műtétet követően a pancreasenzimszint-növekedés megelőzhető, illetve mérsékelhető [25, 45]. Ez úgy is értelmezhető, hogy a szomatostatin a pancreason végzett műtétekkel összefüggő sérülések mérséklődésének irányába hat. Klinikai adatok szerint azonban a perioperatív halálozást nem befolyásolja [29, 31]. Ezeknek az eredményeknek a megalapozottsága azonban további megerősítést igényel. A szomatostatin hasnyálmirigyműtétek szövődményeit megelőző adása azonban nem a mindennapos klinikai gyakorlat része [22, 25, 28, 29, 31].

Endoszkópos retrograd cholangiopancreatographiát (ERCP) követően 1–2%-ban, endoszkópos sphincterotomiát (EST) követően 2–6%-ban alakul ki akut pancreatitis, míg az esetek 40–70%-ában klinikai tünetekkel nem kísért átmeneti hyperamylasaemia és szérumlipázszint-emelkedés jön létre. Az utóbbi esetekben sem zárható ki azonban szubklinikus pancreatitis lehetősége. Kérdés, hogy szomatostatin megelőző adásával megelőzhető-e a vizsgálatot követő enzimszint-emelkedés. Multicentrikus, placebokontrollált, randomizált, 2012 beteg hazai vizsgálata során azt találtuk, hogy azokban a betegekben, akikben a pancreatogram obstruktív pancreatitist igazolt, vagy papillotomia is történt, az octreotid a hyperamylasaemia gyakoriságát csökkentette [46]. Ezért e két javallat alapján végzett beavatkozás előtt az octreotid preventív adása mérlegelhető. Számos vizsgálat azt is igazolta, hogy az octreotid csökkentheti a post-ERCP-pancreatitis kockázatát [47, 48, 49].

Irodalom

- [1] Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., et al.: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 1973, 179, 77–79.
- [2] Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., et al.: Primary structure of somatostatin, a hypothalamic peptide that inhibits the secretion of pituitary growth hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1973, 70, 684–688.
- [3] Pradayrol, J., Chayvialle, J. A., Carlquist, M., et al.: Isolation of a porcine intestinal peptide with C-terminal somatostatin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1978, 85, 701–708.
- [4] Polak, J. M., Pearse, A. G., Grimelius, L., et al.: Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D cells. *Lancet*, 1975, 1 (7918), 1220–1222.
- [5] Van Op den Bosch, J., Adriaensen, D., Van Nassauw, L., et al.: The role(s) of somatostatin, structurally related peptides and somatostatin receptors in the gastrointestinal tract: a review. *Regul. Pept.*, 2009, 156, 1–8.
- [6] Corleto, V. D., Severi, C., Romano, G., et al.: Somatostatin receptor subtypes mediate contractility on human colonic smooth muscle cells. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2006, 18, 217–225.
- [7] Samson, W. K., Zhang, J. V., Avsian-Kretschmer, O., et al.: Neuronostatin encoded by the somatostatin gene regulates neuronal, cardiovascular and metabolic functions. *J. Biol. Chem.*, 2008, 283, 31949–31959.
- [8] Gong, A. Y., Tietz, P. S., Muff, M. A., et al.: Somatostatin stimulates ductal bile absorption and inhibits ductal bile secretion in mice via SSTR2 on cholangiocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2003, 284, C1205–C1214.
- [9] Lang, A., Sakhrini, E., Fidder, H. H., et al.: Somatostatin inhibits pro-inflammatory cytokine secretion from rat hepatic stellate cells. *Liver Int.*, 2005, 25, 808–816.
- [10] Gunshefski, L. A., Rifley, W. J., Slattery, D. W., et al.: Somatostatin stimulation of the normal esophagus. *Am. J. Surg.*, 1992, 163, 59–62.
- [11] Kravetz, D., Bosch, J., Terés, J., et al.: Comparison of intravenous somatostatin and vasopressin infusions in treatment of acute variceal haemorrhage. *Hepatology*, 1984, 4, 442–446.
- [12] Walker, S., Stiehl, A., Raedsch, R., et al.: Terlipressin in bleeding esophageal varices: a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*, 1986, 6, 112–115.
- [13] Lo, G. H., Perng, D. S., Chang, C. Y., et al.: Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor versus proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, 28, 684–689.
- [14] Planas, R., Quer, J. C., Boix, J., et al.: A prospective randomized trial comparing somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. *Hepatology*, 1994, 20, 370–375.
- [15] Aygerinos, A., Armonis, A., Raptis, S.: Somatostatin or octreotide versus endoscopic sclerotherapy in acute variceal haemorrhage: a meta-analysis study. *J. Hepatol.*, 1995, 22, 247–248.
- [16] Jenkins, S. A., Kingsnorth, A. N., Ellenbogen, S., et al.: Octreotide in the control of post-sclerotherapy bleeding from oesophageal varices, ulcers and oesophagitis. *HPB Surgery*, 1996, 10, 1–6.
- [17] Jenkins, S. A., Shields, R., Davies, M., et al.: A multicentre randomised trial comparing octreotide and injection sclerotherapy in the management and outcome of acute variceal haemorrhage. *Gut*, 1997, 41, 526–533.
- [18] D'Amico, G., Pietrosi, G., Tarantino, I., et al.: Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology*, 2003, 124, 1277–1291.
- [19] Choi, C. W., Kang, D. H., Kim, H. W., et al.: Somatostatin adjunctive therapy for non-variceal upper gastrointestinal rebleeding after endoscopic therapy. *World J. Gastroenterol.*, 2011, 17, 3441–3447.
- [20] Brown, C., Subramanian, V., Wilcox, C. M., et al.: Somatostatin analogues in the treatment of recurrent bleeding from gastrointestinal vascular malformations: an overview and systematic review of prospective observational studies. *Dig. Dis. Sci.*, 2010, 55, 2129–2134.
- [21] Bassi, C., Dervenis, C., Butturini, G., et al., for the International Study Group on Pancreatic Fistula Definition: Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 2005, 138, 8–13.
- [22] Li-Ling, J., Irving, M.: Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. *Br. J. Surg.*, 2001, 88, 190–199.
- [23] Bassi, C., Butturini, G., Molinari, F., et al.: Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig. Surg.*, 2004, 21, 54–59.
- [24] Tulassay, Z., Flautner, L., Vadász, A., et al.: Short report: octreotide in the treatment of external pancreatic fistulas. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1993, 7, 323–325.
- [25] Tulassay, Z., Flautner, L., Fehérvári, I., et al.: Somatostatin in the prevention of postoperative increase of pancreatic enzyme after pancreatic surgery. [Somatostatin a hasnyálmirigy-műtétek után kialakuló pancreas-enzim emelkedés megelőzésében.] *Orv. Hetil.*, 1992, 133, 777–780. [Hungarian]
- [26] Leandros, E., Antonakis, P. T., Albanopoulos, K., et al.: Somatostatin versus octreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas. *Can. J. Gastroenterol.*, 2004, 18, 303–306.
- [27] Gayral, F., Campion, J. P., Regimbeau, J. M., et al.: Randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy of lanreotide 30 mg PR in the treatment of pancreatic and enterocutaneous fistulae. *Ann. Surg.*, 2009, 250, 872–877.
- [28] Zeng, Q., Zhang, Q., Han, S., et al.: Efficacy of somatostatin and its analogues in prevention of postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas*, 2008, 36, 18–25.
- [29] Ramos-De la Medina, A., Sarr, M. G.: Somatostatin analogues in the prevention of pancreas-related complications after pancreatic resection. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 2006, 13, 190–193.
- [30] Alghamdi, A. A., Jawas, A. M., Hart, R. S.: Use of octreotide for the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Surg.*, 2007, 50, 459–466.
- [31] Koti, R. S., Gurusamy, K. S., Fusai, G., et al.: Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review. *HPB*, 2010, 12, 155–165.
- [32] Coughlin, S., Roth, L., Lurati, G., et al.: Somatostatin analogues for the treatment of enterocutaneous fistulas: a systematic review and meta-analysis. *World J. Surg.*, 2012, 36, 1016–1029.
- [33] Gans, S. L., van Westreenen, H. L., Kiewiet, J. J. S., et al.: Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues for the treatment of pancreatic fistula. *Br. J. Surg.*, 2012, 99, 754–760.
- [34] Tack, J., Arts, J., Caenepeel, P., et al.: Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 6, 583–590.
- [35] Tulassay, Z., Tulassay, T., Gupta, R., et al.: Long acting somatostatin analogue in dumping syndrome. *Br. J. Surg.*, 1989, 76, 1294–1295.
- [36] Didden, P., Penning, C., Massee, A. A.: Octreotide therapy in dumping syndrome: analysis of long-term results. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 24, 1367–1375.
- [37] Arts, J., Caenepeel, P., Bisschops, R., et al.: Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dumping. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 7, 432–437.

- [38] Perry, M. D., Sandle, G. I.: Regulation of colonic apical potassium (BK) channels by cAMP and somatostatin. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2009, *297*, G159–G167.
- [39] Abbas, Z., Moid, I., Khan, A. H., et al.: Efficacy of octreotide in diarrhoea due to *Vibrio cholera*: a randomized, controlled trial. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1996, *90*, 507–513.
- [40] Chatterjee, S., De Man, J., Van Marck, E.: Somatostatin and intestinal schistosomiasis: therapeutic and neuropathological implications in host-parasite interactions. *Trop. Med. Int. Health*, 2001, *6*, 1008–1015.
- [41] Pai, V., Porter, K., Ranalli, M.: Octreotide acetate is efficacious and safe in children for treating diarrhea due to chemotherapy but not acute graft versus host disease. *Pediatr. Blood Cancer*, 2001, *56*, 45–49.
- [42] Soudab, H. C., Hasler, W. L., Owyang, C.: Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N. Engl. J. Med.*, 1991, *325*, 1461–1467.
- [43] Kobayashi, T., Kobayashi, M., Naka, M., et al.: Response to octreotide of intestinal pseudoobstruction and pneumatosis cystoides intestinalis associated with progressive systemic sclerosis. *Intern. Med.*, 1993, *32*, 607–609.
- [44] Tulassay, Z., Kisfalvi, K., Papp, M.: The effect of the long-acting somatostatin analogue octreotide on caerulein-induced pancreatic injuries in rats. *Z. Gastroenterol.*, 1995, *33*, 99–102.
- [45] Tulassay, Z., Flautner, L., Sándor, Z., et al.: Perioperative use of somatostatin in pancreatic surgery. *Acta Biomed. Ateneo Parmense*, 1993, *64*, 205–211.
- [46] Tulassay, Z., Döbrönte, Z., Prónai, L., et al.: Octreotide in the prevention of pancreatic injury associated with endoscopic cholangiopancreatography. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1998, *12*, 1109–1112.
- [47] Li, Z. S., Pan, X., Zhang, W. J., et al.: Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, *102*, 46–51.
- [48] Herszényi, L., Tulassay, Z.: Octreotide in the prevention of post-ERCP pancreatic injury. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, *102*, 1539–1540.
- [49] Omata, F., Deshpande, G., Tokuda, Y., et al.: Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 2010, *45*, 885–895.

(Tulassay Zsolt dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: tulassay.zsolt@med.semmelweis-univ.hu)

Az Akadémiai Kiadó
AZ ELME KERKEI sorozata

Kapt össze magad!
RADIKÁLISAN ÚJ
MÓDSZER.
HOGY MEGVÁLTOZZASD AZ ÉLETED

**Gondolj bele,
hogy ne ess bele!**
A HETÉRNAPI GONDOLKOZÁS SZ. CSAPDÁJA

59 másodperc
EGY KIS ÉSSZEL SOKRA MÉSZ

AKADÉMIAI KIADÓ
1828

AKADÉMIAI KIADÓ

KIADVÁNYAINKAT KERESSE A KIADÓ HONLAPJÁN (www.akademiaikiado.hu),
AHOL ÁLLANDÓ KEDVEZMÉNYEKEL VÁRJUK.