

# Эффективность применения октреотида (Октрайда) для профилактики панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

Е. А. Крылова, д.м.н., с.н.с., врач-эндоскопист<sup>1</sup>  
Д. В. Алейник, врач-анестезиолог<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Он клиник Днепр», г. Днепр, Украина

<sup>2</sup>КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи» ДГС, г. Днепр, Украина

## *Efficacy of octreotide (Octrade) for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography*

E. A. Krylova, D. V. Aleinik

On Clinic Dnipro, Clinical Emergency Hospital; Dnipro, Ukraine

### Резюме

В статье приведены результаты изучения эффективности применения ингибитора секреции панкреатических ферментов октреотида (Октрайда) для профилактики панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Показано, что введение Октрайда в дозе 0,3 мг в 500 мл 0,9%-го NaCl путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 часов и затем 0,1 мг Октрайда подкожно через 6 и 12 часов после окончания внутривенного вливания значительно снижало частоту панкреатита после ЭРХПГ (4,0 и 22,2%;  $p < 0,05$ ) и гиперамилаземии (8,0 и 25,9%;  $p < 0,05$ ). Сделан вывод об эффективности Октрайда в профилактике развития панкреатита и гиперамилаземии после ЭРХПГ.

Ключевые слова: эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, осложнения, пост-ЭРХПГ панкреатит, профилактика.

### Summary

The article presents the results of a study of the effectiveness of the use of an inhibitor of pancreatic enzyme secretion of octreotide (Octrade) for the prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). It was shown that the administration of Octrade at a dose of 0.3 mg in 500 ml of 0.9% NaCl by continuous intravenous infusion for 7 hours and then 0.1 mg of Octrade subcutaneously at 6 and 12 hours after the end of intravenous infusion significantly reduced the frequency of pancreatitis (4.0% and 22.2%;  $p < 0.05$ ) and hyperamylasemia (8.0% and 25.9%;  $p < 0.05$ ) after ERCP. It is concluded that Octrade is effective in preventing the development of pancreatitis and hyperamylasemia after ERCP.

Key words: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, complications, post-ERCP pancreatitis, prevention.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) была разработана в качестве диагностического метода в конце 1960-х и начале 1970-х годов. Первая сфинктеротомия желчевыводящих путей была выполнена в 1974 году, и с тех пор использование ЭРХПГ в качестве инструмента для терапевтических вмешательств на органах панкреатобилиарной системы быстро эволюционирует [2, 8, 13, 37]. Метод используют при патологии Фатерова соска, наличии камней в протоках желчевыводящей системы и поджелудочной железы (ПЖ), при нарушениях проходимости желчевыводящих путей и протоков ПЖ [2, 3, 8, 13].

ЭРХПГ считалась «золотым стандартом» для диагностики заболеваний желчевыводящих путей и ПЖ [2, 13]. Согласно современным консенсусам ЭРХПГ больше не считают диагностическим исследованием для хронического панкреатита, и при патологии би-

лиарных протоков этот метод перерос из диагностического в преимущественно терапевтическое вмешательство [2, 3, 6, 13, 37]. Применение ЭРХПГ уменьшилось в последнее десятилетие из-за широкого распространения новых неинвазивных методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), компьютерная томография (КТ) и эндоскопическая ультрасонография (ЭУЗ) [3, 13, 37].

Ограничение применения ЭРХПГ связано с высоким риском возможных осложнений. Панкреатит после ЭРХПГ (ПЭП) остается наиболее частым побочным эффектом этого исследования с потенциалом значительной заболеваемости и смертности, может привести к значительным затратам для системы здравоохранения [42, 52]. ПЭП встречается в 3–15% случаев ЭРХПГ, причем примерно у 5% этих пациентов развивается тяжелое тече-

ние заболевания [3, 6, 13]. В случаях высокого риска осложнений риск ПЭП может достигать 25% [20]. По данным других исследователей, среди случаев высокого риска ПЭП может возникнуть как осложнение с частотой от 15–20% до 40% [2, 18, 22]. Другие осложнения ЭРХПГ, включая постсфинктеротомное кровоизлияние, перфорацию и развитие холангита или холецистита, сравнительно редки [6, 22].

Поэтому ЭРХПГ рекомендуют выполнять в основном в тех случаях, когда существует высокая вероятность того, что потребуется терапевтическое вмешательство. В каждом конкретном случае должны быть тщательно оценены преимущества применения ЭРХПГ и вероятность успешного терапевтического вмешательства против риска осложнений [37, 40]. Кроме того, для успешного выполнения и снижения риска осложнений требуются опытный эндоскопист и хорошо обученный

персонал, наличие всех необходимых материалов для того, чтобы максимизировать шансы на успешное вмешательство [20].

Выделяют множество факторов, влияющих на успех ЭРХПГ и развитие ПЭП [2, 6, 18, 20, 32, 37, 40, 52]. Основными факторами риска для ПЭП являются женский пол, острый панкреатит в анамнезе, ранее перенесенный ПЭП, дисфункция сфинктера Одди, внутривнутрипротоковое папиллярное слизистое новообразование, сложная канюляция, эндоскопическая сфинктеротомия, химическое или гидростатическое повреждение панкреатического протока (табл. 1) [2, 6, 18, 32, 37, 40, 42, 49]. Наличие нескольких факторов может иметь кумулятивный эффект [2, 20, 40]. Выделяют группы высокого риска развития ПЭП (при наличии трех и более факторов риска) [2, 20, 22, 28, 32, 40, 52].

Патофизиологически считается, что ПЭП является результатом повышенного давления, которое развивается в главном протоке ПЖ из-за воспаления периампулярного отдела, вызванного травмой ЭРХПГ [37, 52, 58]. Повышенное давление в главном протоке ПЖ приводит к повреждению ацинарных клеток, развивается провоспалительный каскад с системным высвобождением цитокинов. Многократные повторные контрастирования главного панкреатического протока за счет осмолярности и ионической природы контраста приводят к контрастированию паренхимы ПЖ, что также может привести к ПЭП или гиперамилаземии.

Таким образом, большинство описанных выше факторов риска являются такими, которые приводят к усилению воспаления в ампуле и головке ПЖ. Тщательный анализ этих факторов риска позволяет врачам, выполняющим терапевтические вмешательства при ЭРХПГ, принимать верное решение с учетом конкретных рисков каждого случая [20, 22, 42, 52].

Общепринятые определения ПЭП содержатся в критериях консенсуса, которые были разработаны Cotton *et al.* в 1991 году [16], и пересмотре Атлантической классификации 2012 года [9]. Критерии консенсуса включают наличие панкреатита (боль, характерную

Связанные с пациентом	Связанные с процедурой	Связанные с оператором
ПЭП в анамнезе	Сложная канюляция более 10 минут	Недостаточный опыт эндоскописта
Женский пол	Многократные канюляции и повторные контрастирования панкреатического протока	Участие стажера
Дисфункция сфинктера Одди	Сфинктеротомия	
Возраст менее 50 лет	Эндоскопическая папиллярная дилатация неповрежденного сфинктера	
Нормальный уровень билирубина в сыворотке крови	Манометрия сфинктера Одди	
Рецидивирующий панкреатит		

Таблица 2  
Тяжесть ПЭП

Фактор	Легкая	Средняя	Тяжелый
Длительность госпитализации	< 3	4–10	> 10
Другие	–	–	Геморрагический панкреатит Некроз поджелудочной железы или наличие псевдокисты Необходимость вмешательства (чрескожный дренаж или операция)

для острого панкреатита и сопровождаемую не менее чем трехкратным повышением уровня сывороточной амилазы, которая развилась *de novo* через 24 часа после ЭРХПГ) и необходимость новой или дальнейшей госпитализации в течение как минимум 2 суток. В Атлантической классификации указаны боль в животе, которая характерна для острого панкреатита, повышение уровня амилазы или липазы более чем в три раза выше верхней границы нормы и признаки воспаления ПЖ, обнаруженные при визуализации брюшной полости [9]. Однако нормальная КТ не исключает наличие ПЭП. При обоих определениях для постановки диагноза необходимы 2 из 3 критериев. Атлантическая классификация, как правило, считается более чувствительной; тем не менее она предполагает проведение КТ, что не обязательно требуется для диагностики во многих клинических ситуациях [37, 40].

Хотя использование 2 из 3 критериев достаточно для диагностики острого панкреатита у большинства пациентов, критерии не всегда точны для пациентов, перенесших ЭРХПГ. Боль при панкреатите, как правило, эпигастральная, постоянная, иррадирует в спину и длится часами или дня-

ми. Эпизодическая и мимолетная боль не связана с панкреатитом. Она может быть связана с полученным во время процедуры большим объемом воздуха, что приводит к растяжению кишечника и болезненному спазму. В дополнение к боли, бессимптомное повышение уровня амилазы и (или) липазы часто возникает после ЭРХПГ без клинических последствий. Неверным определением наличия ПЭП у пациентов с болью в животе и умеренным, кратковременным повышением сывороточной амилазы и (или) липазы можно объяснить широкую вариабельность частоты ПЭП [7, 51].

Степень тяжести ПЭП в основном зависит от продолжительности госпитализации (табл. 2) [37, 40]. Поскольку лечение ПЭП аналогично лечению других причин острого панкреатита, для ПЭП применяются те же прогностические показатели, что и для других причин острого панкреатита. Для определения тяжести панкреатита используются несколько систем оценки, в том числе шкала BISAP, критерии Рансона, индекса тяжести КТ по шкале Бальтазара, критерии Глазго [18, 40, 59].

Для профилактики ПЭП предложены множество методов и фармакологических агентов, которые разделены

на три группы: 1) оценка факторов, связанных с пациентом (тщательный отбор пациентов, преимущественно нуждающихся в терапевтическом вмешательстве на протоках органов панкреатобилиарной системы); 2) совершенствование методов проведения вмешательства (использование проводника для канюляции протоков, постановка стента в панкреатический проток для профилактики ПЭП и др.); 3) фармакопрофилактика [1, 2, 6, 18, 31, 37, 40, 42, 51, 54].

Несмотря на успехи, проблема профилактики ПЭП остается сложной, требующей дальнейшего изучения, поиска новых методов профилактики осложнений ЭРХПГ.

На протяжении последних лет проводятся исследования различных агентов для профилактики ПЭП [5, 6, 7, 18, 19, 28, 31, 37, 46, 54] и многие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) были направлены на выявление эффективных средств профилактики этого осложнения ЭРХПГ. Проводится поиск идеального фармакологического агента, который должен быть короткого действия, хорошо переноситься, иметь низкий профиль побочных эффектов и, что наиболее важно, иметь высокую эффективность в снижении частоты ПЭП.

Проводились исследования по изучению фармакологической профилактики ПЭП с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (свечи индометацин, диклофенак) [19, 21, 37, 46], ингибиторов протеаз (габексат мезилат, улинастатин и нафамостат мезилат) [11, 25, 33, 38, 45], соматостатина и октреотида [5, 49, 50, 56], нитроглицерина [11, 25, 38], аллопуринола [35, 57], N-ацетилцистеина [27, 36, 41, 55], раствора Рингера – лактата [14, 37, 47], статинов [17, 24, 32, 34].

Разработаны и изданы руководства по профилактике ПЭП Европейским (ESGE, 2014), Американским (ASGE, 2017) обществами желудочно-кишечной эндоскопии [6, 18, 48], в соответствии с которыми НПВП (свечи индометацин, диклофенак ректально) являются единственными препаратами, которые эффективны в профилактике ПЭП. Ректальные НПВП и установка стента в панкреатический проток

(в группе высокого риска) в настоящее время рекомендуются для профилактики ПЭП.

ESGE рекомендует всем пациентам без противопоказаний проводить ректальное введение 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно перед или после ЭРХПГ. В дополнение к этому, в случае высокого риска развития ПЭП, настоятельно рекомендуется установка панкреатического стента 5-Fr. Сублингвально применяемый глицерилтринитрат или 250 мкг соматостатина при болюсном введении могут рассматриваться как вариант в случаях высокого риска ПЭП, если НПВП противопоказаны, и если стентирование протока ПЖ для профилактики ПЭП невозможно или не удается [18].

ASGE для фармпрофилактики ПЭП, кроме НПВП, рекомендует внутривенное введение раствора Рингера-лактата [6].

Пусковой патофизиологический механизм ПЭП остается до конца не выясненным, однако в эксперименте на животных было показано, что стимуляция экзокринной панкреатической секреции ведет к дальнейшему ухудшению течения панкреатита [58], поэтому многие исследователи изучали эффективность применения ингибиторов секреции панкреатических ферментов (соматостатина и его синтетических аналогов) для профилактики ПЭП.

Соматостатин – пептид, ингибирующий высвобождение гормона роста, был обнаружен в гипоталамусе крыс [12, 29]. Он представляет собой пептидный гормон, который оказывает ингибирующее действие в регуляции множества физиологических функций, включая секрецию гормонов гипофиза, ПЖ и желудочно-кишечного тракта [5, 26, 29]. Соматостатин действует в различных системах органов как нейрогормон, нейротрансмиттер или как местный фактор, работающий через аутокринные или паракринные механизмы. Соматостатин обнаружен в большом количестве в пищеварительном тракте, в том числе и в ПЖ, в которой он действует на экзокринную функцию, снижая секрецию пищеварительных ферментов, и опосредованно ингибирует продукцию и секрецию холецистокинина [5, 26, 30, 37]. В нобелевской лекции

R. Guillemin (1978) суммировал ряд потенциальных проблем, связанных с клиническим применением соматостатина – ввиду его способности ингибировать такое разнообразие физиологических процессов он предсказал, что соматостатин может иметь терапевтическое значение в клинических условиях с участием гиперфункции систем органов, упомянутых выше [23, 29]. Тем не менее множественные одновременные эффекты фармакологических концентраций соматостатина в различных органах, необходимость внутривенного введения, его короткий период полувыведения из кровотока и гиперсекреция гормонов после инфузии значительно снижают первоначальный энтузиазм по поводу его клинического применения.

Одним из первых биологически стабильных аналогов соматостатина был октреотид, который был впервые синтезирован в 1979 году химиком Вилфридом Бауэром: он имеет гораздо более длительное время полужизни в кровотоке человека, чем соматостатин [10, 29]. Октреотид имеет подобный соматостатину спектр действия, но выгодно отличается от него значительно большей продолжительностью действия и не уступает по данному критерию другому синтетическому аналогу зарубежного производства сандостатину, также широко используемому в клинической практике [1, 8, 29, 42].

Октреотид воздействует на секреторные клетки кишечника, что приводит к угнетению синтеза холецистокинина, секретина и вазоинтестинального пептида (основных стимуляторов секреции пищеварительных ферментов и бикарбонатов в ПЖ); угнетению секреции мотилина (ведет к снижению двигательной активности желудочно-кишечного тракта) [5, 8, 12, 13, 37, 40, 50]. При взаимодействии октреотида с клетками желудка снижается желудочная секреция (секреция гастрина, пепсина и соляной кислоты).

Кроме того, соматостатин и октреотид регулируют цитокиновый каскад и оказывают цитопротекторное воздействие на клетки ПЖ [1, 4, 6, 11, 29, 40]; оказывают прямое действие на гладкую мускулатуру мезентериальных сосудов, что ведет к заметному уменьшению

мезентериального кровотока; стимулируют высвобождение кальцитонина, подавляющего выход кальция из костей, ионы которого играют важную роль в процессе активации внешне-секреторной функции ПЖ [1].

Лечебное воздействие октреотида при болезнях ПЖ связывают с его возможностью снижать давление в протоковой системе железы за счет непосредственного влияния на функциональную активность органа и за счет уменьшения желудочной секреции (подавление секреции гастрина) [5, 8, 12, 13, 37, 40, 50].

Многими исследователями изучалась эффективность применения октреотида для предупреждения развития панкреатита после ЭРХПГ, однако получены противоречивые результаты [4, 5, 8, 15, 22, 39, 50, 53, 54].

Так, если в метаанализе Anriulli *et al.* (2000) показано, что соматостатин снижает риск ПЭП с коэффициентом преимущества 0,38 по сравнению с группой контроля [5], то в обновленном метаанализе Andriulli *et al.* (2007), который включал девять исследований, сообщалось, что не выявлено значительного влияния октреотида на развитие ПЭП (7,3% в контроле, 5,3% основной группы; ОШ = 0,73; 95% ДИ: 0,540–1,006), независимо от продолжительности инфузии (менее 6 или 12 и более часов) [4]. Метаанализ (семь РКИ, включавших 3130 пациентов), проведенный Rudin *et al.* (2007), показал противоречивые результаты: они обнаружили значительное снижение частоты ПЭП только при длительной инфузии соматостатина (12 и более часов) [44].

В нашем исследовании применяли препарат Октрайд (октреотид) (раствор для инъекций, ампулы по 50 и 100 мкг) производства Sun Pharmaceutical Industries (Индия). Октрайд – синтетический октапептид, который является производным природного гормона соматостатина. Он обладает сходными фармакологическими свойствами, при этом продолжительность его действия значительно больше.

**Цель исследования:** оценить эффективность применения Октрайда для предотвращения развития ПЭП и гиперAMILаземии.

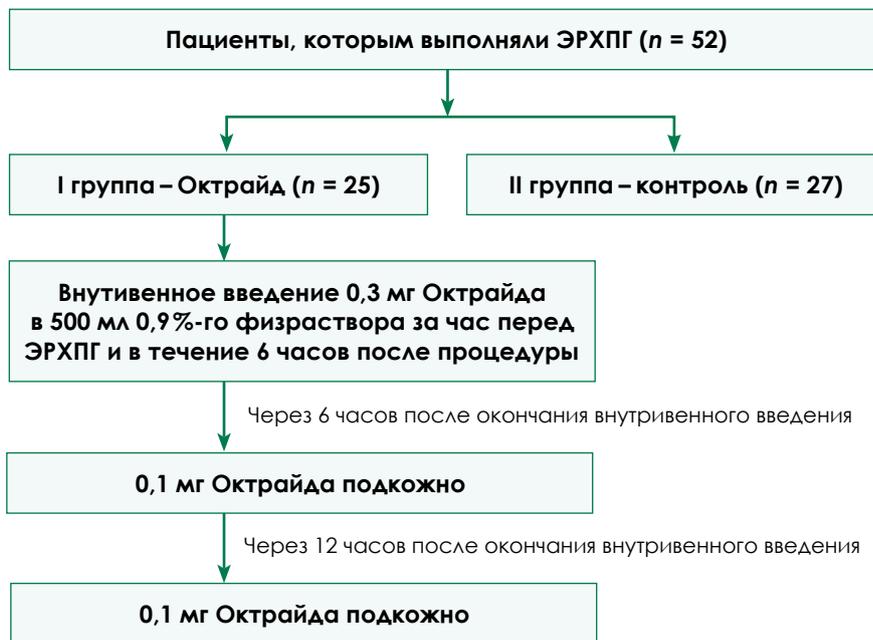


Рисунок. Дизайн исследования.

### Материалы и методы

В условиях ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» 52 пациентам проводилась диагностическая и лечебная ЭРХПГ. Критериями включения были возраст старше 18 лет, нормальные уровни сывороточной амилазы до ЭРХПГ, отсутствие тяжелой билиарной инфекции, аллергии на контраст, противопоказаний к применению Октрайда. Все процедуры ЭРХПГ были выполнены эндоскопистами с опытом выполнения этого вмешательства не менее 5 лет. Пациенты составили две группы: первая – пациенты, получавшие Октрайд ( $n = 25$ ); вторая, контрольная, – 27 больных, не получавших Октрайд. По возрасту и полу не было достоверных различий в группах, возраст больных был в среднем ( $46,4 \pm 3,3$ ) и ( $49,3 \pm 2,7$ ) соответственно, мужчин было 68,4%, женщин – 31,6%.

В первой группе Октрайд 0,3 мг в 500 мл 0,9%-го физиологического раствора вводили путем непрерывной внутривенной инфузии за час до начала ЭРХПГ и в течение 6 часов после исследования, затем 0,1 мг Октрайда вводили подкожно через 6 и 12 часов после окончания внутривенного введения. Больные второй группы Октрайд не получали (см. рис.).

Фиксировали детали эндоскопического исследования, продолжительность исследования, количество повторных

канюляций билиарных и панкреатических протоков. До и после ЭРХПГ проводились лабораторные тесты: общий анализ крови, рутинные тесты определения функции печени. Уровень амилазы сыворотки крови определяли до ЭРХПГ и через 3, 12, 24 часа после ЭРХПГ. После процедуры все пациенты находились под наблюдением в стационарном отделении. Клинические симптомы, включая боль в животе, болезненность, тошноту и рвоту, желудочно-кишечные кровотечения и потребность в лечении, регистрировались в течение 24 часов после ЭРХПГ. Для пациентов, у которых развился ПЭП, лечение было аналогично острому панкреатиту.

Гиперамилаземия определялась как повышение уровня амилазы сыворотки крови в три и более раза выше нормы в разное время после ЭРХПГ (через 3, 12 и 24 часа) без клинических симптомов. ПЭП определяли при наличии повышения уровня амилазы в три раза выше верхней границы нормы, панкреатической боли (боль в эпигастрии, в левом подреберье с иррадиацией в спину) в течение 24 часов, данных УЗИ и необходимости стационарного лечения пациентов.

Частота случаев ПЭП и гиперAMILаземии сравнивалась между группами. Все побочные эффекты отмечались в ходе исследования. Вероятность разногласий в группах оце-

Таблица 3  
Основные данные пациентов, полученные при ЭРХПГ

Показатель	I группа, n = 25	II группа, n = 27
Продолжительность проведения ЭРХПГ, мин. (M ± m)	39,7 ± 10,8	45,8 ± 14,5
Время канюляции, мин. (M ± m)	6,1 ± 5,6	6,7 ± 5,4
Сфинктеротомия, n (%)	6 (24,0)	6 (22,2)
Воспаление БДС, n (%)	4 (16,0)	6 (22,2)
Камни панкреатического протока, n (%)	1 (4,0)	1 (3,7)
Камни общего желчного протока, n (%)	4 (16,0)	6 (22,2)

Таблица 4  
Частота выявления гиперамилаземии и ПЭП в двух группах

Показатель	I группа, n = 25 (%)	II группа, n = 27 (%)	p	Всего, n = 52 (%)
Гиперамилаземия	2 (8,0)	7 (25,9)	p < 0,05	9 (17,3%)
ПЭП	1 (4,0)	6 (22,2)	p < 0,05	7 (13,5%)

Таблица 5  
Частота выявления клинических симптомов осложнений после ЭРХПГ в двух группах

Показатель	I группа, n = 25 (%)	II группа, n = 27 (%)	p
Вздутие живота	4 (16,0)	6 (22,2)	p > 0,05
Тошнота	2 (8,0)	5 (18,5)	p > 0,05
Повышение температуры	1 (4,0)	4 (14,8)	p > 0,05

нивалась статистическим анализом с использованием критерия Фишера, коэффициент  $p < 0,05$  показывал вероятность разногласий.

## Результаты

Исследуемый препарат хорошо переносился больными, все исследованные получили полный курс. В ходе проведения исследования не было выявлено серьезных побочных реакций и явлений. Для оценки переносимости препарата проводилось лабораторное исследование крови, мочи. Данные объективного обследования, полученные в динамике, свидетельствовали об отсутствии значимых изменений исследуемых показателей. За время исследования не отмечалось обострения хронических заболеваний.

Группы были однородны по большинству показателей, таких как возраст, пол, масса тела, вид контраста, показания для ЭРХПГ и т.д. В таблице 3 представлены основные данные пациентов двух групп, полученные во время выполнения ЭРХПГ.

Не было достоверных различий по группам во времени канюляции протоков, количеству введенного контраста, частоте сфинктеротомий и повторных канюляций билиарных

и панкреатических протоков. Большинство процедур ЭРХПГ были диагностическими (40; 76,9%), у 12 пациентов исследование было терапевтическим (23,1%).

В таблице 4 представлены случаи гиперамилаземии и ПЭП в обеих группах после ЭРХПГ. Повышение уровня амилазы крови расценивалось как прогностический фактор ПЭП только в ассоциации с наличием панкреатической боли.

Все случаи ПЭП составили 13,5%: 4,0% (1/25) в группе больных, получавших Октрайд, и 22,2% (6/27) в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Все случаи гиперамилаземии составили 17,3%: 8,0% (2/25) в группе Октрайда и 25,9% (7/27) в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

У части у больных отмечались тошнота, вздутие живота, повышение температуры. В таблице 5 представлена частота выявления этих нарушений, достоверных различий по группам не выявлено.

Транзиторная амилаземия сопровождалась в первые сутки умеренной болью в подложечной области, которая исчезала самостоятельно.

Большинство случаев ПЭП были средней степени тяжести. При возникновении панкреатита с болевым

синдромом, повышением активности амилазы проводили активную консервативную терапию. У одного пациента контрольной группы было тяжелое течение панкреатита, что потребовало хирургического вмешательства.

По нашим наблюдениям, в группе Октрайда тяжелых канюляций не было, не обнаружено достоверных различий по времени проведения ЭРХПГ, визуализации панкреатических, билиарных протоков и др. (табл. 3). Результаты нашего исследования также показали, что длительная внутривенная инфузия Октрайда не вызывала спазм сфинктера Одди.

## Обсуждение

Колебания частоты ПЭП, по данным разных авторов, объясняются применением различных критериев определения обострения панкреатита [6, 7, 9, 18]. Согласно международному консенсусу [9, 16] в нашем исследовании диагноз ПЭП был определен как повышение амилазы сыворотки крови в три раза выше верхней границы нормы в сочетании с наличием приступообразной боли в течение 24 часов после эндоскопической процедуры, что требовало лечения в стационаре.

В нашем исследовании все случаи ПЭП составили 13,5%, что согласуется с данными других авторов [3, 6, 13, 20]. Большинство случаев ПЭП было средней тяжести, только в 3,7% в группе больных, не получавших Октрайд, развился тяжелый панкреатит, который нуждался в хирургическом лечении. На основании результатов нашего исследования, введение Октрайда в дозе 0,3 мг в 500 мл 0,9%-го NaCl путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 часов и затем 0,1 мг Октрайда подкожно через 6 и 12 часов после окончания внутривенного вливания значительно снижало частоту ПЭП (4,0 и 22,2%;  $p < 0,05$ ) и гиперамилаземии (8,0 и 25,9%;  $p < 0,05$ ).

Эти результаты согласуются с данными рандомизированного плацебо-контролируемого мультицентрового исследования Zhao-Shen Li *et al.* (2007), в котором изучалась эффективность октреотида в профилактике ПЭП и гиперамилаземии после ЭРХПГ [30]. Исследование проводилось в 12 отделениях гастроинтестинальной эндоскопии в Ки-

тае. Пациенты были рандомизированы на две группы: группу октреотида ( $n = 414$ ) и контрольную группу ( $n = 418$ ). Октреотид (0,3 мг) растворяли в 500 мл 0,9%-го физиологического раствора и вводили путем непрерывной внутривенной инфузии, начиная с 1 часа до эндоскопического исследования и продолжая в течение 6 часов после процедуры; затем 0,1 мг октреотида вводили подкожно через 6 и 12 часов после прекращения внутривенного введения. Контрольной группе вводили плацебо внутривенно. Общая заболеваемость острым панкреатитом составила 3,85%; это включало 2,42% (10/414) в группе октреотида и 5,26% (22/418) случаев в контрольной группе ( $p = 0,046$ ). Общая частота возникновения гиперамилаземии составила 14,90; 12,32% (51/414) в группе октреотида и 17,46% (73/418) в контрольной группе ( $p = 0,041$ ). Побочных эффектов не обнаружено.

В другом многоцентровом РКИ (Testoni *et al.*, 2001), в котором 114 пациентов получали 200 мкг октреотида ( $n = 58$ ) три раза в день подкожно, начиная за 24 часа до ЭРХПГ, или плацебо ( $n = 56$ ), не обнаружено существенной разницы в частоте ПЭП (12,0 против 14,3% соответственно) или в степени тяжести панкреатита [49].

Thomopoulos *et al.* (2006) оценивали, может ли увеличение дозы октреотида снизить частоту ПЭП. В этом РКИ изучали 201 пациента, получавшего 500 мкг октреотида ( $n = 100$ ) подкожно три раза в день, начиная с 24 часов до ЭРХПГ, и плацебо ( $n = 101$ ) [50]. Авторы определили, что частота ПЭП была значительно ниже в группе, получавшей октреотид, по сравнению с группой плацебо (2,0 против 8,9% соответственно;  $p = 0,03$ ), что подтвердило эффективность высоких доз октреотида в профилактике ПЭП. Последующий метаанализ, проведенный Zhang *et al.* (2009), который включал 18 РКИ, исследовал влияние октреотида в различных дозах на ПЭП [56]. Они обнаружили, что при дозах 500 мкг и более отмечалась значительная разница в частоте ПЭП (3,4% в группе, получавшей октреотид, по сравнению с 7,5% в контрольной группе;  $p = 0,001$ ). У пациентов, получавших дозу менее 500 мкг, не было различий в показателях ПЭП, что привело авторов

к выводу, что октреотид эффективен в профилактике ПЭП, но только в высоких дозах (то есть 500 мкг и более).

Исследования M. Conserción-Martin *et al.* (2014), Z. K. Wang *et al.* (2013), в которых для профилактики ПЭП применяли соматостатин внутривенно болюсно в сочетании с последующей 4-часовой непрерывной инфузией или внутривенным введением высоких доз в течение 24 часов (начиная за час или спустя час после ЭРХПГ) не показали профилактической эффективности препарата [15, 53]. Однако дальнейшие исследования показали эффективность соматостатина в профилактике ПЭП при введении высоких доз в течение 12 часов или болюсной инъекции [39]. Два метаанализа N. M. Kubiłun *et al.* (2015), Qin *et al.* (2015) также подтвердили эффективность соматостатина в профилактике ПЭП при болюсном введении по сравнению с его инфузией [28, 43].

Метаанализ, в который были включены 11 РКИ (в общей сложности 4192 пациента, перенесших ЭРХПГ) показал снижение частоты ПЭП и гиперамилаземии при однократном болюсном введении соматостатина, длительной инфузии или высокой дозировке препарата (3000 мкг). В этом исследовании впервые проведен анализ подгрупп по этническому признаку, который показал, что у пациентов азиатских стран применение соматостатина с большей вероятностью снижает частоту возникновения ПЭП и гиперамилаземии по сравнению с европейскими странами [26].

Точные причины различных результатов применения октреотида и соматостатина для профилактики ПЭП остаются невыясненными. Одно из возможных объяснений предполагало, что октреотид повышает базальное давление сфинктера Одди. Однако в исследовании Testoni *et al.* (2001) тяжелые канюляции были более частыми в контрольной группе, получавшей плацебо, чем в группе, которым вводили октреотид [49]. Эти данные подтверждают, что введение подкожно октреотида за час до исследования не вызывает спазма сфинктера Одди.

Vai Yu *et al.* провели многоцентровое открытое РКИ в Китае [8]. 908 пациентов, перенесших ЭРХПГ, были рандомизированы на группы: одна при-

нимала соматостатин 250 мкг болюсной инъекции до ЭРХПГ и 250 мкг/ч внутривенно в течение 11 часов после процедуры, и другая группа была без лечения соматостатином. Результаты этого исследования показали эта частота ПЭП в этих группах составила 4,0 и 7,5% соответственно ( $p = 0,03$ ), что подтверждает эффективность соматостатина в профилактике ПЭП [8, 42].

Наше исследование показало, что использование Октрайда перед диагностической и лечебной ЭРХПГ и после нее – это эффективный метод профилактики ПЭП (4,0% и 22,2%;  $p < 0,05$ ) и гиперамилаземии (8,0 и 25,9%;  $p < 0,05$ ).

## Выводы

Для профилактики осложнений ЭРХПГ необходимо выделять и учитывать все возможные факторы риска, связанные как с пациентом, так и с процедурой.

Октрайд эффективен в профилактике развития ПЭП и гиперамилаземии, не вызывает спазм сфинктера Одди, хорошо переносится, не вызывает изменений лабораторных показателей крови и мочи, не вызывает серьезных побочных реакций и может быть рекомендован для применения в качестве профилактического средства обострения панкреатита после диагностической и лечебной ЭРХПГ.

Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективных методов и стратегии успешной профилактики ПЭП.

## Список литературы

1. Иванов Ю. В. Фармако-экономические аспекты использования октреотида в профилактике и комплексном лечении острого послеоперационного панкреатита // РМЖ. 2005. № 26. С. 1781. [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Farmakoekonomicheskie\\_aspekty\\_isspolzovaniya\\_oktreotida\\_v\\_profilaktike\\_i\\_kompleksnom\\_lechenii\\_ostrogo\\_posleoperacionnogo\\_pankreatita/](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Farmakoekonomicheskie_aspekty_isspolzovaniya_oktreotida_v_profilaktike_i_kompleksnom_lechenii_ostrogo_posleoperacionnogo_pankreatita/)
2. Попова М. А., Леонтьев А. С., Короткевич А. Г., Мерзьяков М. В., Шестак И. С. Постманипуляционный панкреатит: актуальность проблемы, сложности диагностики и нерешенные проблемы // Политравма. 2018. № 3. С. 93–101.
3. Ahmed M, Kanotra R, Savani GT, et al. Utilization trends in inpatient endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): A cross-sectional US experience // Endosc Int Open. 2017. V. 5 (4). E261–E271. DOI: 10.1055/s-0043-102402.
4. Andriulli A., Leandro G., Federici T. et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis // Gastrointest Endosc. 2007. V. 65. P. 624–632.
5. Andriulli A., Leandro G., Niro G. et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis // Gastrointest Endosc. 2000. V. 51. P. 1–7.

6. ASGE Standards of Practice Committee (2017). Adverse events associated with ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*, 85 (1), 32–47. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.06.051>
7. Badalov N, Tenner S, Baillie J. The Prevention, Recognition and Treatment of Post-ERCP Pancreatitis // *J Pancreas* (Online). 2009. V. 10 (2). P. 88–97.
8. Bai Y, Ren X, Zhang XF, Lv NH, Guo XG, Wan XJ, Nie ZG, Han ST, Bie P, Tian DA, Ji M, Li ZS. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial // *Endoscopy*. 2015. V. 7. P. 415–420. DOI: 10.1055/s-0034-1391227.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta Classification and definitions by international consensus // *Gut*. 2013. V. 62 (1). P. 102–111.
10. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher T, Pless J. SMS201–995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action // *Life Sciences*. 1982. V. 31 (11). P. 1133–1140. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(82\)90087-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(82)90087-x)
11. Bhatia V., Ahuja V., Acharya S.K., and Garg P.K. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis // *J Clin Gastroenterol*. 2011. V. 45. P. 170–176.
12. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemain R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone // *Science*. 1973. V. 179 (4068). P. 77–79. <https://doi.org/10.1126/science.179.4068.77>
13. Bor R, Madácsy L, Fábrián A, Szepes A, Szepes Z. Endoscopic retrograde pancreatography: When should we do it? // *World J Gastrointest Endosc*. 2015. V. 7 (11). P. 1023–1031. DOI: 10.4253/wjge.v7.i11.1023.
14. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, et al. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014. V. 12. P. 303–307.
15. Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A, Díez X, Prieto-Alhambra D, Torras X, Sainz S, Villanueva C, Farre A, Guarnar-Argente C, Guarnar C. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial // *Endoscopy*. 2014. V. 46. P. 851–856 DOI: 10.1055/s-0034-1377306.
16. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus // *Gastrointest Endosc*. 1991. V. 37 (3). P. 383–393.
17. de-Madaria E. Statins for the Prevention of Acute Pancreatitis // *Am J Gastroenterol*. 2017. V. 112 (12). P. 1765–1767.
18. Dumonceau J.M., Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline – updated June 2014 // *Endoscopy*. 2014. V. 46. P. 799–815.
19. Elmunzer B.J., Waljee, A.K., Elta, G.H., Taylor, J.R., Fehmi, S.M., Higgins, P.D. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis // *Gut*. 2008. V. 57. P. 1262–1267.
20. Elmunzer BJ. Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // *Dig Endosc*. 2017. V. 29. P. 749–757. DOI: 10.1111/den.12908.
21. Feng Y, Navaneethan U, Zhu X, Varadarajulu S, Schwartz I, Hawes R, Hasan M, Yang A. Prophylactic rectal indomethacin may be ineffective for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in general patients: A meta-analysis // *Dig Endosc*. 2017. V. 29 (3). P. 272–280. DOI: 10.1111/den.12779.
22. Funatsu E, Masuda A, Takenaka M, Nakagawa T, Shiomi H, Yoshinaka H, Kobayashi T, Sakai A et al. History of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis and Acute Pancreatitis as Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis // *Kobe J. Med. Sci*. 2017. V. 63 (1). P. E1–E8.
23. Guillemain R. Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron // *Science*. 1978. P. 390–402. <https://doi.org/10.1126/science.212832>
24. Hadji YB, Naqvi SF, Abdalqader A, Kupcu J, Nasr J. Reduced risk of post ERCP pancreatitis in statin users // *BMC Gastroenterol*. 2020. 20: 125. Published online 2020 Apr 23. DOI: 10.1186/s12876-020-01264-5.
25. Hao J.Y., Wu D.F., Wang Y.Z., Gao Y.X., Lang H.P., Zhou W.Z. Prophylactic effect of glyceryl trinitrate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial // *World J Gastroenterol*. 2009. V. 15. P. 366–368.
26. Hu J, Li P, Zhang T, Chen J, Hu Y, Yu Z, Wang J, Zhu D, Tong X. Role of Somatostatin in Preventing Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis: An Update Meta-analysis // *Front Pharmacol*. 2016. 7: 489. Published online. DOI: 10.3389/fphar.2016.00489.
27. Katsinelos, P., Kountouras, J., Paroutoglou, G., Belfsis, A., Mimidis, K., Zavos, C. Intravenous N-acetylcysteine does not prevent post-ERCP pancreatitis // *Gastrointest Endosc*. 2005. V. 62. P. 105–111.
28. Kubiliun N. M., Adams M. A., Akshintala V. S. et al. Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic review // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. V. 13. P. 1231–1239.
29. Lamberts SWJ, Hofland LJ Anniversary Review: Octreotide, 40 years later // *European Journal of Endocrinology*. 2019. V. 181 (5). P. R173–R183. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0074>
30. Li ZS, Pan X, Zhang WJ, Gong B, Zhi FC, Guo XG, 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. V. 102. P. 46–51. PMID 1726687.
31. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Xu Y, Du W. What is impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Gastroenterol*. 2018. V. 18 (1). 106. DOI: 10.1186/s12876-018-0837-4. 22.
32. Mahamid M, Watad A, Bragazzi N L, Wengrower D, Wolff J, Livovsky D, Amital H, Adawi M, Goldin E. Chronic Use of Statins and Their Effect on Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis // *Front Pharmacol*. 2018. V. 9: 704. Published online. DOI: 10.3389/fphar.2018.00704.
33. Manes G., Ardizzone S., Lombardi G., Uomo G., Pieramico O., Porro G.B. Efficacy of postprocedure administration of gabexate mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, controlled, multicenter study // *Gastrointest Endosc*. 2007. V. 65. P. 982–987.
34. Martínez-Moneo E., Cárdenas-Jaén K., Fernández-Laso A. B., Millastre-Bocos J., Torralba Gallego A., Martín Arriero S., et al. Statins chronic use is associated to decreased post-ERCP acute pancreatitis incidence // *Pancreatol*. 2017. V. 17 (3). P. 77–78. DOI: 10.1016/j.pan.2017.05.244.
35. Martínez-Torres H., Rodríguez-Iomelli, X., Davalos-cobian, C. et al. Oral allopurinol to prevent hyperamylasemia and acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *World J Gastroenterol*. 2009. V. 15. P. 1600–1606.
36. Milewski J., Ryzdzewska G., Degowska M., Kierzkiewicz M., Ryzdzewski A. N-acetylcysteine does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography hyperamylasemia and acute pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2006. V. 12. P. 3751–3755.
37. Morales S. J., Sampath K, Gardner T B. A Review of Prevention of Post-ERCP Pancreatitis // *Gastroenterology & Hepatology*. 2018. V. 14 (5). P. 286–292.
38. Nøjgaard C., Hornum M., Elkjaer M. et al. Does glyceryl nitrate prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial // *Gastrointest Endosc*. 2009. V. 69. P. e31–e37.
39. Omata F., Deshpande G., Tokuda Y., Takahashi O., Ohde S., Carr-Locke D. L., et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis // *J. Gastroenterol*. 2010. V. 45. P. 885–895. DOI: 10.1007/s00535-010-0234-4.
40. Parekh P.J., Majithra R, Sikka SK., Baron TH. The "Scope" of Post-ERCP Pancreatitis // *Mayo Clin Proc*. V. 92 (3). P. 434–448. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.028>
41. Pavel L, Bălan G, Nicorescu A, Gîlcă-Blanariu G, Ștărlă C, Chiriac Ș, Diaconescu S, Drug V, Bălan G, Ștefănescu G. Split-dose or hybrid nonsteroidal anti-inflammatory drugs and N-acetylcysteine therapy for prevention of post-retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // *World J Clin Cases*. 2019. V. 7 (3). P. 300–310. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i3.300.
42. Pekgöz M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment // *World J Gastroenterol*. V. 25 (29). P. 4019–4042. DOI: 10.3748/wjg.v25.i29.4019.
43. Qin X., Lei W. S., Xing Z. X., Shi F. Prophylactic effect of somatostatin in preventing Post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis // *Saudi J. Gastroenterol*. 2015. V. 21. P. 372–378. DOI: 10.4103/1319-3767.167187.
44. Rudin D., Kiss A., Wetzl R. V., Soffile V. M. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *J Gastroenterol Hepatol*. 2007. V. 22. P. 977–983.
45. Seta T, Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis // *Gastrointest Endosc*. 2011. V. 73 (4). P. 700–706. DOI: 10.1016/j.gie.2010.09.022.
46. Sethi S., Sethi N., Wadhwa V., Garud S., Brown A. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // *Pancreas*. 2014. V. 43. P. 190–197.
47. Shaygan-Nejad A, Masjedizadeh AR, Ghavidel A et al. Aggressive hydration with Lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled double-blind clinical trial // *J Res Med Sci*. 2015. V. 20. P. 838–843.
48. Shen-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. V. 102. P. 46–51.
49. Testoni P. A., Mariani A., Aabakken L., Arvanitakis M., Borjes E., Costamagna G. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline // *Endoscopy*. 2016. V. 48. P. 657–683.
50. Testoni P. A., Bagnolo F., Andriulli A, et al. Octreotide 24-h prophylaxis in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: results of a multicenter, randomized, controlled trial // *Aliment Pharmacol Ther*. 2001. V. 15. P. 965–972.
51. Thomopoulos KC, Pagoni NA, Vagenas KA, Margaritis VG, Theocharis GI, Nikolopoulos VN. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis // *Gastrointest Endosc*. 2006. V. 64. P. 726–731.
52. Vadala di Prampéro S. F., Faleschini G., Panic N., Bulajic M. Endoscopic and pharmacological treatment for prophylaxis against postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis and systematic review // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. V. 28. P. 1415–1424. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000734.
53. Wang P., Li Z. S., Liu F., Ren X., Lu N. H., et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study // *Am J Gastroenterol*. 2009. V. 104. P. 31–40.
54. Wang ZK, Yang YS, Cai FC, Wang YH, Shi XL, Ding C, Li W. Is prophylactic somatostatin effective to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis or hyperamylasemia? A randomized, placebo-controlled pilot trial // *Chin Med J*. 2013. V. 126. P. 2403–2408.
55. Wang L. L., Tsai H. H. Prevention of post-ERCP pancreatitis // *World J. Gastrointest. Pathophysiol*. 2014. V. 5 (1). P. 1–10. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i1.1.
56. Yagci G., Gul H., Simsek A, et al. Beneficial effects of N-acetylcysteine on sodium taurocholate-induced pancreatitis in rats. *J Gastroenterol*. 2004; 39: 268–276.
57. Zhang Y., Chen Q. B., Gao Z. Y., Xie W. F. Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses // *Aliment Pharmacol Ther*. 2009. V. 29. P. 1155–1164.
58. Zheng M., Chen Y., Bai J., Xin Y., Pan X., Zhao L. Meta-analysis of prophylactic allopurinol use in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // *Pancreas*. 2008. V. 37. P. 247–253.
59. Zouhairi ME, Swartz D, Shah T. Post-ERCP Pancreatitis: Mechanisms, Risk Factors, and Prevention // *Pancreatic Dis Ther*. 2013. 3: 116. DOI: 10.4172/2165-7092.1000116.

**Для цитирования:** Крылова Е. А., Алеиник Д. В. Эффективность применения октреотида (Октрайда) для профилактики панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. *Медицинский алфавит*. 2020; (30): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-36>.

**For citation:** Krylova E. A., Aleinik D. V. Efficacy of octreotide (Octrade) for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Medical alphabet*. 2020; (30): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-36>.

