

COLLECTIVE REVIEW

บทฟื้นฟูวิชาการ

บทบาทของ Somatostatin และ Somatostatin analogue ในศัลยศาสตร์

The Role of Somatostatin and Somatostatin Analogue in Surgical Practice

ดรินทร์ โล่ห์สิริวัฒน์
ประสิทธิ์ วัฒนภา

Darin Lohsiriwat, Prasit Watanapa. The role of Somatostatin and Somatostatin analogue in surgical practice. Thai J Surg 1996; 17 (3) : 134-144

Somatostatin และ somatostatin analogue มีบทบาทเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในศัลยศาสตร์ บทฟื้นฟูวิชาการนี้เขียนขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ศัลยแพทย์ได้เข้าใจถึงสรีรวิทยา เภสัชวิทยา ข้อบ่งชี้ และบทบาทต่างๆ ของสารกลุ่มนี้ รวมทั้งได้สรุปผลการศึกษาดังๆ ที่เกี่ยวกับการนำสารกลุ่มนี้มาใช้ในผู้ป่วยศัลยกรรม เพื่อเป็นพื้นฐานให้ศัลยแพทย์ใช้เป็นหลักในการพิจารณาใช้ผู้ป่วยต่อไป

Index: Somatostatin, Somatostatin analogue

สรีรวิทยาและเภสัชวิทยา

Somatostatin-14 เป็น cyclic tetradecapeptide ที่ถูกพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1973 โดยบังเอิญในเนื้อสมองส่วน hypothalamus ของแกะ ในระหว่างการศึกษาหาสาร growth hormone-releasing factors^[1] และพบว่าสารนี้มีคุณสมบัติยับยั้งการหลั่ง growth hormone จากเซลล์ของต่อม pituitary ต่อมาในปี ค.ศ. 1980 มีรายงานการค้นพบ somatostatin อีกชนิดหนึ่ง คือ somatostatin-28 ซึ่งมีโครงสร้างที่แตกต่างจาก somatostatin-14 คือมี amino acid เพิ่มขึ้น 14 ชนิด โดยเพิ่มทางด้าน N-terminal ของโครงสร้างเดิม^[2] ในระบบทางเดินอาหาร พบมีเซลล์ที่สร้าง somatostatin กระจายอยู่ทั่วไป โดยพบได้ในตับอ่อน กระเพาะอาหารและลำไส้ รวมทั้งใน visceral autonomic nervous system ชนิดที่พบใน duodenum, เซลล์ประสาทและใยประสาทของ submucosal และ myenteric plexus รวมทั้งที่พบในตับอ่อน มักเป็นชนิด somatostatin-14 ในขณะที่ชนิดที่ถูกสร้างโดย endocrine D cell ในกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กส่วน jejunum, ileum และลำไส้ใหญ่ เป็นชนิด somatostatin-28^[3] ในมนุษย์พบว่า จำนวน D cell ในทางเดินอาหารพบได้มากที่สุดที่ส่วน antrum ของกระเพาะอาหาร และจำนวนเซลล์ชนิดนี้ จะน้อยลงในส่วนของ ลำไส้เล็ก และมีน้อยสุดในลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย

จากการศึกษาหาระดับและชนิดของ somatostatin หลังการรับประทานอาหารพบว่า ชนิดของ somatostatin ที่สูงขึ้นคือ somatostatin-28 ซึ่งมีคุณสมบัติสามารถยับยั้งการหลั่งน้ำย่อยจากตับอ่อน แต่ไม่มีผลต่อการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร^[4] จึงถือได้ว่า somatostatin-28 มีบทบาทในการควบคุมการทำงานของ exocrine pancreas เมื่อ somatostatin ถูกหลั่งออกจากเซลล์ที่สร้าง จะไปจับกับ receptor และมีผลต่อเซลล์ ผลบางอย่าง เกิดผ่านทางกลไกที่ต้องอาศัย cyclic AMP และบางอย่างไม่ต้องอาศัย cyclic AMP^[5,6] การที่ somatostatin มีผลยับยั้งการหลั่งน้ำย่อยของระบบ ทางเดินอาหารนั้น เกิดจากการขัดขวางการทำงานของ adenylate cyclase แต่มีหลักฐานว่าอาจเกี่ยวข้องกับ การก่อให้เกิดความผิดปกติของขบวนการ transcription ด้วย สำหรับ somatostatin-14 นั้น มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration of action) สั้น ไม่จำเพาะเจาะจง (nonselective) และในหน้าที่ที่เกี่ยวกับการยับยั้งการหลั่งน้ำย่อยต่างๆ นั้น อาจก่อให้เกิดการหลั่ง

เพิ่มมากขึ้นหลังจากที่ระดับ somatostatin-14 ในกระแสเลือดลดลง (rebound secretion)^[7] จากการที่ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ somatostatin-14 สั้น จึงมีการพยายามผลิต somatostatin analogue ที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานขึ้น และในปี ค.ศ. 1982 มีรายงานการศึกษา somatostatin analogue ชนิดหนึ่ง ซึ่งประกอบด้วย amino acid 8 ชนิด เรียกว่า octreotide หรือ SMS 201-995^[8] พบว่า octreotide มีฤทธิ์ (potency) แรงกว่า จำเพาะเจาะจง (selective) มากกว่าและมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า somatostatin-14 (ดูตารางประกอบที่ 1) การบริหารสารนี้โดยวิธีการฉีด เข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) หรือการให้ ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (intravenous infusion) มี bioavailability ใกล้เคียงกัน

Somatostatin-14 และ octreotide มีฤทธิ์ยับยั้ง neuroendocrine secretion, exocrine secretion ลดการดูดซึมสารบางชนิดในลำไส้เล็ก มีผลต่อการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหาร และลดปริมาณเลือดใน splanchnic circulation (ดูตารางประกอบที่ 2)^[10] ในเรื่องของ neuroendocrine secretion มีการศึกษาพบว่าการฉีด octreotide ขนาด 5 หรือ 50 mg เข้าใต้ผิวหนัง จะลดทั้ง basal และ postprandial secretion ของ gastrin, cholecystokinin, secretin, gastric inhibitory polypeptide (GIP), motilin, pancreatic polypeptide, glucagon และ insulin แต่มีผลลดเฉพาะ postprandial secretion ของ neurotensin^[11-14] สำหรับเรื่องของ exocrine secretion มีรายงานว่า octreotide ยับยั้งการหลั่งกรดของกระเพาะอาหารจากการถูกกระตุ้นด้วย pentagastrin หรือ peptone^[15,16] Octreotide มีฤทธิ์ยับยั้งทั้ง basal และ stimulated pancreatic exocrine secretion (amylase, trypsin, lipase)^[17,18] รวมทั้งมีฤทธิ์ยับยั้ง bile secretion ด้วย^[14] การศึกษาเกี่ยวกับการดูดซึมของลำไส้เล็ก พบว่า octreotide สามารถยับยั้งการกระตุ้น intestinal secretion ของ vasoactive intestinal peptide (VIP), prostaglandin E2 และ 5-hydroxytryptamine^[19] และยับยั้ง การดูดซึมน้ำตาลและไขมัน^[20] สำหรับผลของ octreotide ต่อการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบของระบบทางเดินอาหาร พบว่า octreotide กระตุ้นการบีบตัวของกระเพาะอาหารในระยะแรก (early gastric emptying) แต่ชะลอการบีบอาหารออกจากกระเพาะในระยะท้าย (late gastric

ตารางประกอบที่ 1 :

เปรียบเทียบลักษณะทางเภสัชวิทยาของ somatostatin-14 และ octreotide
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

	Somatostatin-14	Octreotide
Half-life		
Intravenous infusion	1.1 - 3.0 min	
Bolus injection		approximately 90.0 min
Subcutaneous injection		approximately 90.0 min
Potency	++	++++
Way of administration	infusion	infusion and subcutaneous injection

ตารางประกอบที่ 2 :

ผลของ somatostatin-14 และ octreotide ต่อระบบทางเดินอาหาร
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

Inhibition of neuroendocrine secretion	Gut peptides *
	Pancreatic peptides *
Inhibition of exocrine secretion	Salivary gland (amylase)
	Stomach (acid*, pepsin, intrinsic factor)
	Liver (bile flow)
Inhibition of intestinal transport	Absorption of glucose*, fat*, amino acids
	Stimulated intestinal secretion*
Inhibition of motility	Stomach * (late phase of gastric emptying)
	Gallbladder contraction *
	Small intestinal transit time *
Stimulation of motility	Early gastric emptying *
	Migrating motor complex *
Inhibition of splanchnic haemodynamics	Wedge hepatic venous pressure *
	Portal pressure *
	Splanchnic blood flow *

* การศึกษาเฉพาะ octreotide

emptying) ^[21] สำหรับผลของ octreotide ต่อการบีบตัวของลำไส้เล็ก คือลดการบีบตัว มีผลให้ transit time เพิ่มขึ้น โดยทำให้ระยะเวลาของอาหารจากปากถึง caecum (mouth-to-caecum time) ยาวนานขึ้น 3-4 เท่า ^[21,22] ผลต่อถุงน้ำดีพบว่า octreotide ยับยั้งการบีบตัวของถุงน้ำดีจากการกระตุ้นด้วยอาหารหรือ cholecystokinin ^[23] การยับยั้งการบีบตัวของถุงน้ำดีนี้ เชื่อว่าอาจมีส่วน ทำให้เกิดนิ่วของถุงน้ำดีขึ้นได้ โดยมีรายงานพบว่าการเกิด นิ่วในถุงน้ำดีแปรตามระยะเวลาของการได้รับ octreotide ^[24]

มีการศึกษาเกี่ยวกับ splanchnic haemodynamics ในผู้ที่ได้รับ octreotide พบว่าปริมาณเลือดใน splanchnic circulation ลดลงร้อยละ 20-25 ในระหว่างที่ได้รับ octreotide ทางหลอดเลือดดำ ^[25,26] และการลดลงของปริมาณเลือดนี้ ยังคงอยู่หลังจากที่หยุด ให้ยาเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ^[25] ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งและมีภาวะ portal hypertension การให้ octreotide ทางหลอดเลือดดำสามารถลดความดันเลือดใน portal system ได้ดี ^[27]

ข้อบ่งชี้ของการใช้ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในศัลยศาสตร์

เนื่องจากในปัจจุบัน มีการนำ somatostatin หรือ somatostatin analogue ไปใช้ในโรคหรือภาวะผิดปกติหลายประเภทในทางศัลยศาสตร์ ซึ่งในบางโรคหรือบางภาวะ ผลการรักษาไม่ชัดเจน เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วย ผู้เขียนจึงขอจัดกลุ่มของโรคหรือความผิดปกติ ที่มีรายงานการใช้ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในการรักษาออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือกลุ่มซึ่ง somatostatin หรือ somatostatin analogue ให้ผลการรักษาชัดเจน กับกลุ่มซึ่งผลการรักษายังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่

โรคหรือภาวะผิดปกติที่ somatostatin หรือ somatostatin analogue ให้ผลดีต่อการรักษา

แบ่งกลุ่มนี้ออกได้เป็น :

1. Pancreatic fistula
2. Enterocutaneous fistula
3. Bleeding gastro-oesophageal varices
4. Neuroendocrine tumour

Pancreatic fistula

ในปี ค.ศ. 1986 มีรายงานการศึกษาผู้ป่วย 45 รายที่มี high-output pancreatic fistula แบ่งเป็น 4 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 มีผู้ป่วย 18 รายได้รับการรักษาด้วย total parenteral nutrition (TPN) อย่างเดียว กลุ่มที่ 2 มีผู้ป่วย 12 รายได้รับการรักษาด้วย TPN และ glucagon กลุ่มที่ 3 มีผู้ป่วย 7 รายได้รับ TPN และ calcitonin และกลุ่มที่ 4 มีผู้ป่วย 8 ราย ได้รับการรักษาด้วย TPN และ somatostatin ในขนาดยา 250 mg/h โดยให้อย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ ผลการศึกษาพบว่า Pancreatic fistula หายภายใน 12 วันหลังจากเริ่มการรักษาในผู้ป่วยร้อยละ 87.5 ของกลุ่มที่ได้รับ TPN และ somatostatin ในผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ pancreatic fistula ก็หายเช่นกัน หากแต่ใช้เวลานานกว่ากลุ่มที่ได้รับ somatostatin และเมื่อคำนวณค่าใช้จ่ายทั้งหมดในการรักษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ somatostatin มีค่าใช้จ่ายน้อยที่สุด ^[28] เนื่องจากคุณสมบัติของ octreotide ซึ่งมี half life ยาวนานกว่า somatostatin คือ 120 นาที กลุ่มผู้ศึกษาเกี่ยวกับ pancreatic fistula กลุ่มเดิมจึงได้ลองศึกษาผลของการใช้ octreotide ด้วยขนาดยา 100 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) วันละ 3 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มี pancreatic fistula และพบว่าภายใน 1 วันหลังได้ยา ปริมาณ output ของ pancreatic fistula ลดลงร้อยละ 50 และเมื่อให้ร่วมกับ TPN สามารถทำให้ fistula ปิดได้ถึงร้อยละ 80 ^[29] ผลการศึกษานี้ สนับสนุนรายงานการศึกษาที่เคยทำก่อนหน้านี้เกี่ยวกับบทบาทของ octreotide ในการรักษา pancreatic fistula ^[30]

นอกจากใช้ในการรักษา pancreatic fistula แล้ว Octreotide ยังถูกนำมาใช้ในการป้องกันไม่ให้เกิด pancreatic fistula หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัดเกี่ยวกับตับอ่อน จากการศึกษาโดยหลายสถาบัน (multicentre trial) ในประเทศเยอรมันในระหว่างเดือนตุลาคม ค.ศ. 1989 ถึงเดือนกรกฎาคม ค.ศ. 1990 มีผู้ป่วยในการศึกษานี้รวม 322 ราย ซึ่งได้รับการผ่าตัดเกี่ยวกับตับอ่อน มีผู้ป่วยจำนวน 76 ราย ถูกตัดออกจากการศึกษา จึงเหลือผู้ป่วยทั้งสิ้น 246 รายที่ได้รับการศึกษาจนครบตามที่กำหนด การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่เป็น periampullary carcinoma และกลุ่มที่เป็น chronic pancreatitis ก่อนการผ่าตัดอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยได้รับการให้ยา octreotide 100 mg เข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) หรือ placebo ในลักษณะ double-blind study และได้รับยาต่อเนื่องทุก 8 ชั่วโมงหลังผ่าตัดจนครบ 7 วัน มีผู้ป่วยจำนวน 125 รายได้รับยา octreotide และ 121 รายได้รับ placebo ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ

octreotide มีภาวะแทรกซ้อน (pancreatic fistula or abscess, pancreatitis, shock, respiratory insufficiency) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 32 เทียบกับร้อยละ 55.4) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น periampullary carcinoma นั้น Octreotide สามารถลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากร้อยละ 65 เหลือร้อยละ 38^[31] การศึกษาของกลุ่มสถาบันเดิมในประเทศเยอรมันในผู้ป่วย 247 รายที่เป็น chronic pancreatitis และได้รับการรักษาระหว่างเดือนตุลาคม ค.ศ. 1991 ถึงเดือนมีนาคม ค.ศ. 1993 พบว่า Octreotide สามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากการทำผ่าตัดเกี่ยวกับตับอ่อนจากร้อยละ 29.6 เหลือร้อยละ 16.4^[32]

สรุปได้ว่า Somatostatin หรือ Somatostatin analogue มีบทบาทอย่างชัดเจนในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดมีภาวะ pancreatic fistula ขึ้นหลังการผ่าตัดขนาดยาที่ใช้คือ 100 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 8 ชั่วโมง และด้วยขนาดยาเดียวกัน ยังมีแนวโน้มช่วยป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดจากการรั่วของ pancreatic anastomosis ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเกี่ยวกับตับอ่อน

Enterocutaneous fistula

จากการศึกษาบทบาทของ octreotide ในการรักษาภาวะ enterocutaneous fistula ภายหลังการผ่าตัดในช่องท้อง ในผู้ป่วย 27 ราย ซึ่ง 11 รายถูกจัดว่ามี low-output fistula (น้อยกว่า 1000 ml/48 ชั่วโมง) 11 รายมี high-output fistula (มากกว่า 1000 ml/48 ชั่วโมง) และอีก 5 รายมี fistula ร่วมกับ abdominal wall defect ขนาดใหญ่ พบว่า Octreotide ในขนาด 100 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ สามารถลดปริมาณของ fistula ที่ออกลงได้ร้อยละ 55 ภายในเวลา 24 ชั่วโมงในทั้ง 3 กลุ่มผู้ป่วย และ fistula ปิดได้ภายในระยะเวลาเฉลี่ย 5.8 วันในร้อยละ 77 ของผู้ป่วย ไม่พบมีภาวะแทรกซ้อนโดยตรงจากยา^[33] Borison และคณะได้รายงานผลการรักษาผู้ป่วย 28 รายที่มีภาวะ low-output enterocutaneous fistula หรือ colo-cutaneous fistula พบว่า fistula ปิดได้ในร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่ได้รับ octreotide ในขนาดตั้งแต่ 150 mg ถึง 1500 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง และในร้อยละ 78 ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแก้ไข^[34]

สรุปได้ว่า Somatostatin หรือ Somatostatin analogue มีบทบาทในการรักษา entero-cutaneous fistula โดยทำให้ระยะเวลาของการปิดของ fistula สั้นลง ขนาดยาที่แนะนำคือ 150 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 8 ชั่วโมง และให้ร่วมกับการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ

Bleeding gastro-oesophageal varices

เป็นที่ทราบกันดีว่า ภาวะเลือดออกจาก oesophageal varices มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 60 และมีอัตราเลือดออกซ้ำสูงถึงร้อยละ 60 เช่นกัน ในขณะที่แต่ละครั้งที่เลือดออกซ้ำจะมีอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 50 ดังนั้น วัตถุประสงค์ในการรักษาภาวะนี้คือหยุดเลือดที่กำลังออก และป้องกันไม่ให้เกิดเลือดออกซ้ำ จากการที่ somatostatin และ somatostatin analogue สามารถลด splanchnic haemodynamic ทำให้บทบาทของ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในการรักษาภาวะเลือดออกจาก gastro-oesophageal varices ในผู้ป่วยที่มี portal hypertension ได้รับการศึกษาอย่างมาก Burroughs และคณะได้รายงานผู้ป่วย 90 รายที่เกิดมีเลือดออกจาก varices รวม 120 ครั้ง โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มด้วยวิธี randomization ตาม episode ของเลือดที่ออก ภาวะเลือดออก 59 ครั้ง ได้รับ placebo ในขณะที่ภาวะเลือดออก 61 ครั้งได้รับการรักษาด้วย short-acting somatostatin ในขนาด 250 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แล้วตามด้วย 250 mg ต่อชั่วโมง ให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องกันเป็นเวลา 5 วัน ผลการศึกษาพบว่าการรักษาด้วย somatostatin สามารถทำให้เลือดหยุดได้ร้อยละ 64 ซึ่งดีกว่าการให้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือการให้ placebo มีเลือดหยุดเพียงร้อยละ 41 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย somatostatin ยังได้รับการให้เลือดน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือต้องการเลือด 0.033 unit ต่อชั่วโมง ในขณะที่กลุ่ม placebo ต้องการเลือดมากถึง 0.105 unit ต่อชั่วโมง^[35] นอกจากเปรียบเทียบกับ placebo แล้ว ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบผลของการรักษาด้วย somatostatin หรือ somatostatin analogue กับการใช้ balloon tamponade เช่น Avgerinos และคณะ ศึกษาในผู้ป่วย 92 รายที่เป็นโรคตับแข็งและมีเลือดออกจาก oesophageal varices มีผู้ป่วย 31 รายได้รับ somatostatin ในขนาด 250 mg ต่อชั่วโมง โดยให้อย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ผู้ป่วย 30 รายได้รับการใส่ balloon tamponade และ

ที่เหลืออีก 31 รายได้รับทั้ง somatostatin และ balloon tamponade ผลการศึกษาพบว่าการใช้ somatostatin สามารถหยุดเลือดได้ดีกว่าการใช้ balloon tamponade และมีอัตราเลือดออกซ้ำน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 33 เทียบกับร้อยละ 9.7)^[36] McKee และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาด้วย octreotide (25 mg ต่อชั่วโมงเป็นเวลา 48 ชั่วโมง) กับการใช้ balloon tamponade ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกจาก oesophageal varices จำนวน 40 ราย พบว่าทั้งสองวิธีมีอัตราหยุดเลือดใกล้เคียงกัน แต่ผู้ป่วยทนต่อการรักษาด้วย octreotide ดีกว่าการใช้ balloon tamponade^[37] การศึกษาที่น่าสนใจในเวลาต่อมา คือการศึกษาของ Sung และคณะ ที่ศึกษาในผู้ป่วย 100 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับการรักษาโดยการฉีดสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตึง (sclerotherapy) อีกกลุ่มหนึ่งได้รับการรักษาด้วย octreotide โดยได้รับขนาด 50 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แล้วตามด้วยขนาดยา 50 mg ต่อชั่วโมง ให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่าทั้งสองวิธีสามารถหยุดเลือดได้ในอัตราที่ใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 90 ในกลุ่ม sclerotherapy และร้อยละ 84 ในกลุ่ม octreotide) อัตราเลือดออกซ้ำภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังการรักษาไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 16 และ 14 ตามลำดับ) ปริมาณเลือดที่ต้องให้กับผู้ป่วยก็ไม่ต่างกัน ชัดเจน (3 units และ 3.5 units ตามลำดับ) ระยะเวลากการอยู่ในโรงพยาบาลใกล้เคียงกัน (5 และ 6 วันตามลำดับ) และที่สำคัญคืออัตราการเสียชีวิตก็ใกล้เคียงกันคือร้อยละ 27 และ 20 ตามลำดับ ผลสรุปจากการศึกษานี้คือ octreotide และ sclerotherapy ให้ผลการรักษาใกล้เคียงกัน^[38]

สรุป ในความเห็นของผู้เขียน การใช้ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในการรักษาภาวะเลือดออกจาก oesophageal varices สามารถใช้แทน balloon tamponade โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่เลือดออกจาก gastric varices ร่วมด้วย ซึ่งในกรณีนั้น การใช้ balloon tamponade อย่างเดียว มักไม่สามารถหยุดเลือดได้อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาผลของ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในการป้องกัน เลือดออกซ้ำเท่าที่มีรายงาน มักเป็นการศึกษาในช่วงเวลาสั้นๆ หลังภาวะเลือดออกเท่านั้น ดังนั้นการใช้ somatostatin หรือ somatostatin analogue จึงควรเป็นในลักษณะการซื้อเวลาเพื่อให้ผู้ป่วยผ่านพ้นระยะวิกฤต คือภายใน 48-72 ชั่วโมงแรกหลังเลือดออก ซึ่งในระยะนี้ ผู้ป่วยควรได้รับ

การแก้ไขความผิดปกติต่างๆ เพื่อให้ระบบการทำงานต่างๆ ของร่างกายดีขึ้น เช่นการให้เลือด การแก้ไขภาวะ coagulopathy เป็นต้น เมื่อสามารถหยุดเลือดได้แล้วจากการให้ somatostatin หรือ somatostatin analogue ควรนำผู้ป่วยเข้ารับการรักษาต่อไปเพื่อป้องกันเลือดออกซ้ำ อาจโดยการทำให้ sclerotherapy หรือ rubber band ligation หรือในบางรายคือการผ่าตัดหากมีข้อบ่งชี้ชัดเจน

Neuroendocrine tumour

โรคลกลุ่ม neuroendocrine tumour เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยนัก แต่ที่สัมพันธ์กับระบบ ทางเดินอาหารและพบได้สม่ำเสมอคือ carcinoid, insulinoma, gastrinoma, VI Poma และ glucagonoma การรักษาโรคลกลุ่มนี้แต่ดั้งเดิม มีเพียงการผ่าตัดเอาก้อน tumour ออก รวมทั้งการผ่าตัดเอา metastatic tumour ออกเพื่อลดอาการอันเกิดจาก peptide หรือ hormone ที่ก้อน tumour สร้างขึ้น ในผู้ป่วยบางราย แม้ศัลยแพทย์จะพยายามเอาก้อน tumour ออกมากที่สุดเท่าที่สามารถกระทำได้แล้ว ก็ยังไม่สามารถควบคุมอาการต่างๆ จากผลของ peptide หรือ hormone นั้นๆ ได้ แนวทางการรักษานี้ ได้เริ่มเปลี่ยนไปหลังจากที่มีการนำเอา somatostatin มาร่วม รักษา จากการรักษาที่พบว่ามี receptor รวม 5 ชนิดใน tumour cell ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง peptide หรือ hormone ต่างๆ และ somatostatin สามารถจับและยับยั้ง การทำงานของ receptor เหล่านี้ได้ เนื่องจาก somatostatin ที่เป็น natural form มี half life สั้นมาก หากจะใช้ในการรักษา จำต้องให้ในลักษณะของการให้อย่างต่อเนื่องทาง หลอดเลือดดำ ซึ่งไม่สะดวกอย่างมาก ทั้งผู้ป่วยและผู้รักษา ดังนั้นการรักษาโรคลกลุ่ม neuroendocrine tumour จึงมักใช้ analogue form คือ octreotide ซึ่งสามารถให้ได้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นระยะๆ Doriso ได้สรุปผลการใช้ octreotide ในการควบคุมอาการต่างๆ อันเกิดจาก neuroendocrine tumour เหล่านี้ และพบว่า octreotide สามารถควบคุมอาการต่างๆ ของ carcinoid ได้ถึงร้อยละ 70 ของผู้ป่วย ควบคุมอาการท้องร่วงได้ถึงร้อยละ 65 ของผู้ป่วย VI Poma และควบคุมอาการต่างๆ ของ gastrinoma, glucagonoma และ insulinoma ได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคเหล่านี้^[39] แม้ว่าการให้ octreotide มีผลดีอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มี neuroendocrine tumour แต่การศึกษาเกี่ยวกับผลของ octreotide ในแง่ของการควบคุมการเจริญเติบโตของก้อน tumour พบว่า octreotide ไม่มีผลดีอย่างชัดเจน^[40]

สรุปการรักษา neuroendocrine tumour ในปัจจุบัน การใช้ octreotide มีวัตถุประสงค์ใหญ่ 2 ประการ คือควบคุมอาการต่างๆ อันเกิดจาก peptide หรือ hormone ที่ tumour สร้างขึ้น เพื่อเป็นการเตรียมผู้ป่วยให้พร้อมก่อนการผ่าตัดเอาก้อน tumour ออก และวัตถุประสงค์ที่ 2 คือใช้เพื่อควบคุมอาการต่างๆ ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาให้หายได้ (symptomatic and supportive care)

โรคหรือภาวะผิดปกติที่ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่า somatostatin หรือ somatostatin analogue อาจมีผลต่อการรักษา แบ่งกลุ่มนี้ออกได้เป็น :

1. Acute pancreatitis and pancreatic pseudocyst
2. Pancreatic ascites
3. Non-endocrine solid tumour
4. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Acute pancreatitis and pancreatic pseudocyst

มีรายงานการศึกษาจากหลายสถาบันเกี่ยวกับบทบาทของ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในการรักษาผู้ป่วย acute pancreatitis แสดงให้เห็นว่า somatostatin หรือ octreotide ไม่มีประโยชน์ชัดเจน^[41-43] อย่างไรก็ตาม มีบางรายงานที่ให้ผลขัดแย้ง เช่นรายงานของ Carballo และคณะ ซึ่งทำ meta-analysis ของการศึกษาที่มีรายงานก่อนหน้านี้ 6 รายงานในลักษณะของ placebo-controlled study พบว่า somatostatin ลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย acute pancreatitis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[44]

Barkin และคณะได้รายงานประโยชน์ของการใช้ octreotide ร่วมกับการใส่ท่อระบายในการรักษาภาวะ pancreatic pseudocyst ในผู้ป่วย 3 ราย พบว่า pancreatic pseudocyst สามารถหายไปได้ภายในระยะเวลาเฉลี่ย 36 วัน ขนาดยาที่ใช้คือ 600 mg ต่อวัน^[45] Morali และคณะได้รายงานผู้ป่วยอีก 1 รายซึ่งได้รับการรักษาโดยวิธีนี้เช่นกัน แต่ใช้ขนาดยาเพียง 300 mg ต่อวัน พบว่า pseudocyst หายไปได้ภายใน 28 วัน^[46] นอกจากนี้ มีรายงานอีก 3 รายงาน (รวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 9 ราย) ที่ใช้ octreotide อย่างเดียวในการรักษา pancreatic pseudocyst ระยะเวลาที่ pseudocyst หายไป แตกต่างกันตั้งแต่ 14 วันถึง 180 วัน จนถึงปัจจุบัน รายงานต่างๆ ที่เกี่ยวกับบทบาทของ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในการรักษา pancreatic pseudocyst เป็นไปในลักษณะของ case report หรือ series

เล็กๆ ยังไม่มีการศึกษาในลักษณะของ randomized study ดังนั้น บทบาทของ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในเรื่องนี้ จึงยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่

สรุป บทบาทของ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในการรักษา acute pancreatitis หรือ pancreatic pseudocyst ยังไม่ชัดเจน และยังไม่เป็นที่ยอมรับทั่วไป

Pancreatic ascites

รายงานการศึกษาถึงบทบาทของ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในการรักษาภาวะ pancreatic ascites มีน้อย ทั้งนี้คงเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้ในแต่ละสถาบันมีน้อยมาก รายงานส่วนใหญ่ที่มีมักเป็นในรูปของ case report ซึ่งแต่ละรายงานก็มีผู้ป่วยเพียงรายเดียว และแสดงให้เห็นว่า somatostatin หรือ octreotide สามารถทำให้ pancreatic ascites หายไปได้^[47-49]

สรุป เช่นเดียวกับใน pancreatic pseudocyst สืบเนื่องจากยังไม่มีรายงานการศึกษาที่มีปริมาณผู้ป่วยมากพอ และเป็นในลักษณะ randomized study การใช้ somatostatin หรือ octreotide ในการรักษา pancreatic ascites จึงยังไม่เป็นที่ยอมรับทั่วไป

Non-endocrine solid tumour

จากการศึกษาโดยใช้ cancer cell line เช่น AR 42J ซึ่งเป็น pancreatic cancer cell line ทั้ง *in vitro* และ *in vivo* (โดยฝัง AR 42J ไว้ใต้ผิวหนังของหนูทดลอง) พบว่า octreotide เสริมฤทธิ์ของ chemotherapeutic drugs หลายชนิดในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง^[50] งานวิจัยเหล่านี้ อาจนำมาซึ่งการใช้ octreotide ในการรักษา solid tumour อื่นๆ นอกเหนือไปจาก pancreatic adenocarcinoma อย่างไรก็ตาม คงยังต้องผ่านขบวนการวิจัยอีกหลายขั้นตอนก่อนที่บทบาทของ octreotide ในการรักษา tumour เหล่านี้ จะมีหรือไม่อย่างชัดเจน

Non-variceal upper gastrointestinal bleeding

มีรายงานการศึกษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งจากทวีปยุโรป เกี่ยวกับผลของการใช้ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในการรักษา upper gastrointestinal bleeding จากโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือเยื่อบุกระเพาะอาหาร

อีกเสบ การศึกษาโดย Tulassay และคณะในลักษณะ double-blind, prospective, randomised trial ในผู้ป่วยจำนวน 67 รายที่มีเลือดออกอย่างมากจากแผลในดูโอดินัม โดย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งจำนวน 33 รายได้รับยา somatostatin ด้วยขนาดยา 250 mg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แล้วตามด้วยขนาด 250 mg ต่อชั่วโมงต่อเนื่องกันเป็นเวลา 48 ชั่วโมง กลุ่มที่สองได้รับยา cimetidine ในขนาดยา 75 mg ต่อชั่วโมงทางหลอดเลือดดำ ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า somatostatin สามารถหยุดเลือดได้ดีกว่า cimetidine และผู้ป่วยที่ได้รับ somatostatin ได้รับการให้เลือดน้อยกว่า กลุ่มที่ได้ cimetidine^[51] Coraggio และคณะ ได้ศึกษาในผู้ป่วย 220 ราย โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ somatostatin ในขนาด 250 mg ต่อชั่วโมงทางหลอดเลือดดำ อย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 72 ชั่วโมง กลุ่มที่สองได้รับ ranitidine ในขนาด 50 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 4 ชั่วโมงเป็นเวลา 72 ชั่วโมง ส่วนกลุ่มสุดท้ายไม่ได้รับยา (placebo) ผลการศึกษาพบว่า

ทั้ง somatostatin และ ranitidine สามารถหยุดเลือดได้ดีกว่า การไม่ให้ยา และ somatostatin ให้ผลการรักษาดีกว่า ranitidine^[52] Tulassay และคณะจากประเทศฮังการียังได้ รายงานผลการศึกษาการใช้ somatostatin เทียบกับการใช้ secretin ในการรักษาผู้ป่วย 63 รายที่มีเลือดออกจากภาวะเยื่อกระเพาะอาหารอักเสบ และพบว่า somatostatin สามารถหยุดเลือดได้ดีกว่า secretin ทำให้ผู้ป่วยได้รับ เลือดน้อยกว่าอย่างชัดเจน^[53]

สรุป เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับของ somatostatin หรือ somatostatin analogue ในการรักษาภาวะเลือดออกจากโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือเยื่อกระเพาะอาหารอักเสบยังมีน้อย และแต่ละการศึกษาก็มีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย ประกอบกับในปัจจุบัน endoscopist มีความสามารถหยุดเลือดที่ออกจากโรคแผลในกระเพาะอาหารได้ดี บทบาทของ somatostatin หรือ somatostatin analogue ใน non-variceal upper gastrointestinal bleeding จึงยังไม่เด่นชัด และยังไม่เป็นที่นิยมทั่วไป

References :

1. Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immuno-reactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179: 77-79.
2. Praydayrol L, Jomvall H, Mutt V, Ribet A. N-terminally extended somatostatin : The primary structure of somatostatin-28. *FEBS Lett* 1980; 109: 55-58.
3. Francis BH, Baskin DG, Saunders DR, et al. Distribution of somatostatin-14 and somatostatin-28 gastrointestinal-pancreatic cells of rats and humans. *Gastroenterology* 1990; 99: 1283-1291.
4. Hildebrand P, Ensink JW, Gyr K, et al. Is somatostatin-28 a physiologic regulator of gastric acid production in man ? *Gastroenterology* 1994; 103: 240-247.
5. Luft R, Efendic S, Hokfelt T. Somatostatin : both hormone and neurotransmitter ? *Diabetologia* 1978; 14: 1-13.
6. McNeillis EL, Bausher LP. Stimulatory and inhibitory cyclin AMP responses in rabbit ciliary processes after cervical ganglionectomy. *Curr Eye Res* 1991; 10: 399-407.
7. Kraicer J, Spence JW. Release of growth hormone from purified somatotrophs : use of high K⁺ and the ionophore A23187 to elucidate interrelations among Ca⁺⁺ adenosine 3',5' monophosphate and somatostatin. *Endocrinology* 1981; 108: 651-657.
8. Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al. Octreotide : a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982; 31: 1133-1140.
9. Meier RF, Gyr KE. Somatostatin : characterization and the role of analogues. *Dig Surg* 1994; 11: 433-437.
10. Lucey MR, Yamada T. Biochemistry and physiology of gastrointestinal somatostatin. *Dig Dis Sci* 1989; 34(suppl): 5S-13S.
11. Whitehouse I, Beglinger C, Ruttimann G, et al. Inhibition of pentagastrin-stimulated acid secretion after subcutaneous administration of a new somatostatin analogue. *Gut* 1986; 27: 141-146.
12. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1461-1467.
13. Williams G, Fuessl H, Kraenzlin M, et al. Postprandial effects of SMS 201-995 on gut hormones and glucose tolerance. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(suppl 119): 73-83.
14. Lembcke B, Creutzfeldt W, Schleser S, et al. Effect of the somatostatin analogue Sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men. *Digestion* 1987; 36: 108-124.
15. Gyr KE, Whitehouse I, Beglinger C, et al. Human pharmacological effects of SMS 201-995 on gastric secretion. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(suppl 119): 96-102.
16. Londong W, Angerer M, Kutz K, et al. Diminishing efficacy of octreotide (SMS 201-995) on gastric functions of healthy subjects during one-week administration. *Gastroenterology* 1989; 96: 713-722.
17. Kohler E, Beglinger C, Dettwiler S, et al. Effect of a new somatostatin analogue on pancreatic function in healthy volunteers. *Pancreas* 1986; 1: 154-159.
18. Creutzfeldt W, Lembcke B, Folsch UR, et al. Effect of somatostatin analogue (SMS 201-995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans. *Am J Med* 1987; 82(suppl 5B): 49-54.
19. Farthing MJG. Octreotide in the treatment of refractory diarrhoea and intestinal fistulae. *Gut* 1994; 3: S5-S10.
20. Moller N, Petrany G, Cassidy D, et al. Effects of the somatostatin analogue SMS 201-995 (Sandostatin) on mouth-to-caecum transit time and absorption of fat and carbohydrates in

- normal man. *Clin Sci* 1988; 75: 345-350.
21. Fuessl HS, Carolan G, Williams G, et al. Effect of a long-acting somatostatin analogue (SMS 201-995) on postprandial gastric emptying of ^{99m}Tc-tin colloid and mouth-to-caecum transit time in man. *Digestion* 1987; 36: 101-107.
22. Moller N, Petrany G, Cassidy D et al. Effects of the somatostatin analogue SMS 201-995 (Sandostatin) on mouth-to-caecum transit time and absorption of fat and carbohydrates in normal man. *Clin Sci* 1988; 75: 345-350.
23. Van Liessum PA, Hopman WPM, Pieters GFFM et al. Postprandial gallbladder motility during long-term treatment with the long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 557-562.
24. Anderson JV, Catnach SM, Fairclough PD, Besser GM. Gallstones and long-term treatment with octreotide. *Gut* 1991; 32: A1228.
25. Eriksson LS, Wahren J. Intravenous and subcutaneous administration of a long-acting somatostatin analogue: Effects on glucose metabolism and splanchnic haemodynamics in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 213-219.
26. Cooper AM, Braatvedt GD, Qamar MI et al. Fasting and post-prandial splanchnic blood flow is reduced by a somatostatin analogue (octreotide) in man. *Clin Sci* 1991; 81: 169-175.
27. Jenkins SA, Bartner JN, Corgett WA, Shields R. Effects of a somatostatin analogue SMS 201-995 on hepatic haemodynamics in the pig and on intravariceal pressure in man. *Br J Surg* 1985; 72: 1009-1012.
28. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Albrigo R, Vantini I, Micciolo R. Conservative treatment of external pancreatic fistulas with parenteral nutrition alone or in combination with continuous i.v. infusion of somatostatin, glucagon or calcitonin. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163: 428-432.
29. Bassi C, Falconi M, Caldiron E, Bonora A, Salvia R, Pederzoli P. Somatostatin analogues and pancreatic fistulas. *Digestion* 1996; 57(suppl 1): 94-96.
30. Prinz RA, Pickleman J, Hoffman HD. Treatment of pancreatic cutaneous fistulas with somatostatin analogues. *Am J Surg* 1987; 155: 36-42.
31. Buchler M, Friess H, Klempa I et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg* 1992; 163: 125-131.
32. Friess H, Beger HG, Sulkowsky U et al. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 1270-1273.
33. Nubiola P, Badia JM, Martinez-Rodenas F, Gil MJ, Segura M, Sancho J, Sitges-Serra A. Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long-life somatostatin analogue SMS 201-995. *Ann Surg* 1989; 210: 56-58.
34. Borison DI, Bloom AD, Pritchard TJ. Treatment of enterocutaneous and colocutaneous fistulas with early surgery or somatostatin analog. *Dis Colon Rec* 1992; 35: 635-639.
35. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, Sprengers D, D'Heygere R, McIntyre N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding: Emergency control and prevention of early variceal bleeding. *Gastroenterology* 1990; 99: 1388-1395.
36. Avgerinos A, Klonis C, Rekoumis G, Gouma P, Papadimitriou N, Raptis S. A prospective randomized trial comparing somatostatin, balloon tamponade and the combination of both methods in the management of acute variceal hemorrhage. *J Hepatol* 1991; 13: 78-83.
37. McKee R. A study of octreotide in oesophageal varices. *Digestion* 1990; 45(suppl 1): 60-65.

38. Sung JJY, Chung SCS, Lai CW, Chan FKL, Leung JWC, Yung MY, Kassianides C, Li AKC. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet* 1993; 342: 637-641.
39. ÓDoriso TM. Sandostatin in the treatment of GEP endocrine tumors. Berlin, Springer, 1989.
40. Bajetta E, Carnaghi C, Ferrari L, Spagnoli I, Mazzaferro V, Buzzoni R. The role of somatostatin analogues in the treatment of gastro-enteropancreatic endocrine tumours. *Digestion* 1996; 57(suppl 1): 72-76.
41. Choi TK, Mok F, Zhan WH, Fan ST, Lai ECS, Wong J. Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis : A prospective randomized controlled trial. *Gut* 1989; 30: 223-227.
42. D'Amico D, Favia G, Biasiato R et al. The use of somatostatin in acute pancreatitis - Results of a multicenter trial. *Hepatogastroenterology* 1990; 37: 92-98.
43. Gjørup I, Roikjaer O, Anderson B et al. A double-blind multicentric trial of somatostatin in the treatment of acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 397-400.
44. Carballo F, Dominguez E, Fernandez-Calvet L, Martinez-Pancorbo C, Garcia A, De la Morena J. Is somatostatin useful in the treatment of acute pancreatitis ? - A meta-analysis. *Digestion* 1991; 49: 12-13.
45. Barkin JS, Reiner DK, Deutch E. Sandostatin for control of catheter drainage of pancreatic pseudocyst. *Pancreas* 1991; 6: 245-248.
46. Morali GA, Braverman DZ, Shemesh D et al. Successful treatment of pancreatic pseudocyst with a somatostatin analogue and catheter drainage. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 515-518.
47. Ellison EC, Garner WL, Mekhjian HS et al. Successful treatment of pancreatic ascites with somatostatin analog (abstract). *Gastroenterology* 1986; 90: 1405.
48. Oktedalen O, Nygaard K, Osnes M. Somatostatin in the treatment of pancreatic ascites. *Gastroenterology* 1990; 99: 1520-1521.
49. Barrit AS. Treating a patient with pancreatic ascites by an IV infusion of a somatostatin analog. *Gastroenterology* 1991; 100: 1784-1785.
50. Weckbecker G, Raulf F, Tolscvai L, Bruns C. Potentiation of the anti-proliferative effects of anti-cancer drugs by octreotide in vitro and in vivo. *Digestion* 1996; 57(suppl 1) : 22-28.
51. Tulassay Z, Gupta R, Papp J, Bodnar A. Somatostatin versus cimetidine in the treatment of actively bleeding duodenal ulcer : a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 6-9.
52. Coraggio F, Bertini G, Catalano A, Scarpato P, Gualdieri L. Clinical, controlled trial of somatostatin with ranitidine and placebo in the control of peptic hemorrhage of the upper gastrointestinal tract. *Digestion* 1989; 43: 190-195.
53. Tulassay Z, Bodnar A, Farkas I, Papp J, Gupta R. Somatostatin versus secretin in the treatment of actively bleeding gastric erosions. *Digestion* 1992; 51: 211-216.