

Antoniv A.A., Drozd V.Y.
Bukovinian State Medical University

FEATURES OF CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS AND SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTION

Summary

The changes in the functional state of the autonomic nervous system in patients with chronic non-calculous cholecystitis depending on the type of accompanying somatoform autonomic dysfunction.

Keywords: non-calculous cholecystitis, somatoform autonomic dysfunction, hypertensive type, hypotensive type, sympathoadrenal management, weight-insular management.

УДК 616.36-002:616.12-008.331.1+616.839-039.31]:616-08-039.73

КОМПЛЕКСНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ТРИМЕБУТИНУ МАЛЕАТУ ТА АДАПТОЛУ (МЕБИКАРУ) У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ДИСТОНІЇ ТА ХРОНІЧНОГО НЕКАМЕНЕВОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

Антонів А.В., Дрозд В.Ю.

Буковинський державний медичний університет

Дослідження розповідає про ефективність застосування тримебутину малеату та адаптолу у хворих на хронічний некаменевий холецистит та нейроциркуляторну дистонію. Вивчено медикаментозну корекцію вегетативного тону, нормалізації артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та скоротливої здатності жовчного міхура залежно від типу супровідних НЦД та дискінезії жовчного міхура. Запропоновано схему лікування цих коморбідних захворювань.

Ключові слова: хронічний некаменевий холецистит, нейроциркуляторна дистонія, сфінктер Одді, триметабутину малеат, адаптол.

Значне зростання частоти та поширеності нейроциркуляторної дистонії (НЦД) (астенії, вегето-судинної дистонії, соматогенної вегетативної дисфункції) у осіб молодого, працездатного віку в останні роки викликає суттєве занепокоєння, оскільки зазначена функціональна патологія серцево-судинної системи (ССС) істотно знижує якість життя хворих і водночас є суттєвою передумовою розвитку органічної патології [1, 2]. Згідно з даними літератури, частота даної патології у популяції становить у середньому 24%-25% [1, 2], що пов'язано із багатьма чинниками, серед яких найважливішими є збільшення рівня психоемоційного напруження та соматогенна обумовленість [1, 2]. Нашими попередніми дослідженнями доведено, що наявність різних типів вегетативної дисфункції та хронічних вогнищ інфекції, зокрема наявність хронічного некаменевого холециститу (ХНХ) в організмі людини, є істотними факторами ризику розвитку як жовчокам'яної хвороби (ЖКХ), так і прогресування НЦД до гіпертонічної хвороби (ГХ). Незважаючи на значне поширення НЦД та ХНХ, зростання кількості робіт, присвячених корекції даної патології [1], обґрунтування диференційованих лікувально-реабілітаційних заходів у хворих на ХНХ залежно від типу НЦД та супровідної дискінезії жовчного міхура (ДЖМ) та дисфункції сфінктера Одді не проводилось. Потребує також вивчення ймовірний вплив синтетичного агоніста периферичних опіоїдних рецепторів тримебутину малеату (трибудату) та анксиолітика з протіоксидатними властивостями мебикару (адаптолу) на перебіг вище зазначених захворювань.

Метою нашого дослідження було встановити ефективність застосування тримебутину малеату

та адаптолу у лікуванні пацієнтів з хронічним некаменевим холециститом із супровідною нейроциркуляторною дистонією.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 90 хворих на ХНХ у фазі загострення із супровідною НЦД. Діагноз хронічного некаменевого холециститу та його фазу встановлювали на підставі класичних клінічних симптомів, результатів інструментальних досліджень (ультрасонографічне дослідження жовчного міхура холецистографія, багатомоментне 6-фазове дуоденальне зондування з мікроскопією, мікробіологічним та біохімічним дослідженням міхурової порції жовчі) за рекомендованим МОЗ України нормативним актом: Наказом МОЗ України від 3.06.2005 за № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «гастроентерологія» з урахуванням Міжнародної статистичної класифікації 10 перегляду. Тип супровідних дискінезії ЖМ та дисфункції сфінктера Одді (біліарний чи панкреатичний) встановлювали за даними динамічної ультрасонографії ЖМ із введенням подразника та даними багатомоментного 6-фазового дуоденального зондування згідно з Римськими критеріями III (2006). Діагноз ВСД встановлювали за рекомендованими МОЗ України нормативним актом: Наказом МОЗ України від 17.08.2007 за № 487 Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія» із використанням робочої класифікації В.І. Маколкина, С.А.Аббакумова (1996) [1]. Залежно від клінічної симптоматики НЦД, згідно з чинною класифікацією, обстежені хворі були поділені на три групи. Перша – хворі (30 осіб) на ХНХ та НЦД за гіпертонічним типом (ГіперТТ),

яка залежно від виду лікування, у свою чергу, за випадковою ознакою була поділена на 2 підгрупи 1а і 1б: 1а група (контрольна, 15 осіб) отримувала традиційне лікування загострення ХНХ та НЦД за ГіперТТ: протизапальну терапію (а/б засіб групи цефалоспоринів по 500 мг 2 рази на день 7 днів), дезінтоксикаційну (реосорбілакт 200,0 в/в № 5), за наявності переважаючої ДЖМ за гіпотонічним типом призначали прокінетики (мотиліум по 10 мг 3 рази на день), вегетативний коректор рослинного походження новопассит і, для лікування гіпертензії призначали б-адреноблокатори (небіволол 5 мг по 1/2 таблетки (2,5 мг) 1 раз на день) упродовж 15 днів; 1б група (основна 15 осіб) отримувала адекватну протизапальну та дезінтоксикаційну терапію, у комбінації з тримебутину малеатом по 100 мг 3 рази на день та адаптолом по 500 мг 3 рази на день упродовж 15 днів. Друга група – хворі на ХНХ із НЦД за гіпотонічним типом (ГіпоТТ) (30 осіб) із фоновим гіпертонічним типом ДЖМ та переважаючою гіпертонічною дисфункцією сфінктера Одді (за біліарним або панкреатичним типом), яка також була розподілена на 2 підгрупи: 2а (контрольна 15 осіб): хворим призначили адекватну 1а групі протизапальну та дезінтоксикаційну терапію у комбінації з дуспаталіном (по 135мг 3 рази на день) та екстрактом елеутерокока по 100 мг 3 рази на день упродовж 15 днів; 2б група (основна 15 осіб) отримувала адекватну 1а групі протизапальну та дезінтоксикаційну терапію у комбінації з тримебутину малеатом по 200мг 3 рази в день та адаптолом по 300 2 рази на день упродовж 15 днів. Третя група – хворі (30 осіб) на ХНХ із НЦД за кардіальним типом (КТ), яка залежно від виду лікування, у свою чергу, за випадковою ознакою була поділена на 2 підгрупи 3а і 3б: 3а група (контрольна, 15 осіб) отримувала традиційне лікування загострення ХНХ та НЦД за КТ: протизапальну терапію (а/б засіб групи цефалоспоринів по 500 мг 2 рази на день 7 днів), дезінтоксикаційну (реосорбілакт 200,0 в/в № 5), за наявності ДЖМ за гіпотонічним типом призначали прокінетики (мотиліум по 10 мг 3 рази на день), вегетативний коректор рослинного походження новопассит і б-адреноблокатори (небіволол 5 мг по 1/2 таблетки (2,5 мг) 1 раз на день) упродовж 15 днів; 3б група (основна 15 осіб) отримувала адекватну протизапальну та дезінтоксикаційну терапію, у комбінації з тримебутину малеатом по 100 мг 3 рази на день та адаптолом по 500мг 2 рази на день упродовж 15 днів. Середній вік хворих складав 31 +/- 5,8 років. Контрольну групу склали 30 ПЗО відповідного віку. Для визначення вихідного вегетативного тону у хворих на ХНХ із НЦД використовували шкалу вегетативних симптомів А.М. Вейна із оцінкою за п'ятибальною шкалою [2], а також обчислювали низку індексів: вегетативний індекс (ВІ) Кердо: $VI = (1 - \text{ДАТ}/\text{ЧСС}) * 100$, де ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень; коефіцієнт Q Хільдебранда: $Q = \text{ЧСС}/\text{ЧД}$, де ЧД – частота дихання [2]. Також визначали активність ацетилхолінестерази (АХЕ) у сироватці крові за допомогою стандартного набору реактивів «Даниш Ltd» (м. Львів). Після 3-х денного перебування в стаціонарі хворим проводилося одноразове 24-годинне моніторування АТ за допомогою апарату «BPM OSC Compact 550» фірми «МВО IEG» (Німеччина). Одержані дані аналізували після статистичної обробки за комп'ютерною програмою «ABPM base». Обчислювали наступні показники: середній систолічний (САТ), діастолічний (ДАТ), пульсовий (ПАТ) та середній гемодинамічний (Сер.АТ), АТ частоту серцевих скорочень

(ЧСС) впродовж доби і окремо за денний та нічний періоди. Оцінювали варіабельність систолічного, діастолічного АТ та ЧСС за добу, день та ніч за величиною стандартного відхилення. Патологічними показниками АТ вважали цифри АТ, що перевищували 140/90 мм.рт.ст. Вдень та 120/80 мм. рт.ст. вночі. За гіпотензію вважали АТ нижче 90 та 60 мм. рт. ст.

Вміст у крові кінцевих молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ): маломолекулового альдегіду (МА) у плазмі крові вивчали за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону визначали титраційним методом за О.В. Травіною у модифікації І.Ф. Мещицина, І.В. Петрової. Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green.

Для оцінки скоротливої здатності ЖМ виконували динамічне УЗД з визначенням розмірів ЖМ, об'єму ЖМ до та упродовж 180 хв після введення подразника (50 мл 25% розчину магнію сульфату), обчислювали скоротливу здатність – коефіцієнт скорочення (КС) ЖМ. За нормативні показники вважали КС ЖМ у діапазоні 40-60% від вихідних показників. На підставі зниження КС менше 40% встановили гіпокінетичну дискінезію ЖМ, збільшення КС більше 60% – вказують на гіперкінетичну дискінезію ЖМ. Метаматичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою ліцензійної програми Primer of Biostatistics Version 4.03 (S. Glantz, США) з обчисленням середньої величини, середньої похибки, параметричного критерію вірогідності різниці Стьюдента, непараметричного критерію Колмогорова-Смірнова.

Результати дослідження та їх обговорення. Як показали результати дослідження, у хворих із поєднаним перебігом ХНХ та НЦД за ГіперТТ до лікування ВІ істотно перевищував нормативні. Після лікування у хворих 1а групи він вірогідно знизився у 1,3 рази ($p < 0,05$), у той час, як у хворих 1б групи показник знизився у 5,9 ($p < 0,05$), однак нормативних показників не досяг. Це вказує на те, що застосування анксиолітика та вегетативного коректора адаптолу потенціюється впливом агоніста опіоїдних рецепторів тримебутину малеату, що більш оптимально відновлює вегетативний гомеостаз. Нами також був встановлений вплив комплексу зазначених медикаментів на активність ферменту АХЕ, який до лікування вірогідно перевищував показник ПЗО ($p < 0,05$). Так, у контрольній групі після лікування активність ферменту не змінилась, а у основній зросла на 12,4% ($p < 0,05$), що є одним із компонентів впливу на тонус парасимпатичної нервової системи [2]. Під впливом традиційної терапії небівололом ЧСС вірогідно знизилась на 21,1% ($p < 0,05$) із нормалізацією показника, водночас, у хворих основної групи ЧСС знизилась на 17,0% ($p < 0,05$), між якими вірогідної різниці немає. Аналогічні зміни спостерігалися нами при аналізі даних добового моніторування АТ. Гіпотензивний вплив небівололу був швидкий, АТ нормалізувався упродовж 3-х днів, однак на 5-й день спостерігається вже артеріальна гіпотензія. Комплексна дія адаптолу призвела до нормалізації АТ без будь-яких побічних ефектів, нормотензія настала м'яко, але стабільно. Таким чином, вплив адаптолу на вегетативний тонус в цілому можна вважати адекватним дії новопасситу із б-адреноблокатором. Подібні зміни впливу на вегетативний тонус ми спостерігали при аналізі показників у хворих із поєднаним перебігом ХНХ та

НЦД за КТ. Найбільш істотне наближення до норми за показниками ВІ, активності АХЕ, ЧСС, САТ та ДАТ після лікування настало у хворих 26 групи. Слід сказати, адаптол дійсно є вегетативним коректором, оскільки зміг відкоригувати порушений вегетативний тонус і в групі хворих на ХНХ та НЦД за ГіпоТТ (табл.3): ВІ зріс у 4,2 раза ($p < 0,05$) проти 37,1% ($p < 0,05$), а ЧСС – на 22,8% ($p < 0,05$), у той час, як у групі контролю зміни були невірогідні. Наслідком встановлених змін стала стабілізація АТ у 3а групі після проведеного лікування, у той час як вплив елеутерококу був недостатній.

Аналіз динамічних показників інтенсивності оксидативного стресу в результаті застосування терапевтичних комплексів показав істотне переважання протіоксидантних властивостей адаптолу в усіх підгрупах основної групи, причому вміст у крові кінцевого продукту ПОЛ – МА після лікування знижувався у межах 5-25% ($p < 0,05$), у той час, як у хворих контрольної групи – на 5-25% ($p < 0,05$) напевне, завдяки деяким компонентам, що входять до складу новопаситу. Відновлення оксидантно-протіоксидантного балансу у хворих основної групи стало можливим завдяки адаптогенним властивостям адаптолу [6, 8], а також завдяки його здатності підсилювати відновлення ГВ. Так, після лікування у хворих основної групи вміст ГВ зріс у межах 22-26% ($p < 0,05$) при НЦД за ГіперТТ та КТ, а у хворих на НЦД за ГіпоТТ – аж на 38,8% ($p < 0,05$). Водночас, у хворих групи контролю зміни були статистично невірогідні ($p < 0,05$).

Відрізнялися в групах порівняння особливості ендотеліальної дисфункції в динаміці лікування. Так, знижений до лікування вміст NO у хворих на НЦД за ГіперТТ на КТ у контрольній групі зріс відповідно у 1,8 та 2,3 ($p < 0,05$), чим завдячуємо дії небіволу, як ендотеліопротектора та стимулятора синтезу NO [1]. Таким чином, показники вмісту в крові NO у цих групах хворих після лікування вірогідно перевищували показник у ПЗО, що і стало ймовірною причиною перевищення очікуваного гіпотензивного ефекту зазначеного препарату. У хворих основної групи: 16 та 36 після лікування вміст у крові NO також вірогідно перевищив показник до лікування, але, на відміну від групи контролю, досяг нормативних значень, що і сприяло відновленню судинного тону, нормалізації АТ та усуненню кардіалгії. У хворих на НЦД за ГіпоТТ до лікування спостерігався вірогідний надлишок NO. У групі контролю терапія не сприяла відновленню гомеостазу NO, у той час, як в основній групі вміст у крові NO знизився на 21,9% ($p < 0,05$) із фактичною нормалізацією показника. Зазначений механізм впливу сприяв усуненню синдрому артеріальної гіптензії, стабільному відновленню нормального судинного тону без залучення додаткових вазотонічних засобів. Яскраві результати були отримані внаслідок застосування комплексної терапії тримебутину малеатом та адаптолом у відношенні корекції супровідної дискінезії жовчного міхура. Так, у хворих із поєднаним перебігом ХНХ та НЦД за ГіпоТТ встановлені ознаки гіперкінетичної дискінезії ЖМ та гіпертонічної дисфункції ЖМ. Призначене лікування із залученням потужного коректора моторики ЖМ

(як спазмолітичної, так і прокінетичної дії) трибутату призвело до усунення клінічних симптомів ДЖМ, зниження больового синдрому та вірогідного зниження коефіцієнта скорочення ЖМ на 21,9% ($p < 0,05$), водночас у контрольній групі зміни були невірогідні. Цьому також сприяли фармакологічні особливості адаптолу, який здатен збалансувати усі 4 нейромедіаторні системи: ГАВА-, холін-, серотонін-, та адренергічну, але при цьому не здійснює периферичної адреноблокуючої дії [6].

У хворих на ХНХ із ГіперТТ та КТ було встановлене переважання гіпокінетичної дискінезії ЖМ. При застосуванні комплексної терапії у хворих основної групи спостерігалось відновлення скоротливої здатності ЖМ із зростанням коефіцієнта скорочення ЖМ відповідно на 55,6% та 60,2% ($p < 0,05$). Водночас, у хворих групи контролю скоротлива здатність ЖМ не лише не зросла, але й ще більше зменшилась під впливом б – адреноблокатора.

Таким чином, застосування тримебутину малеату та адаптолу в комплексній терапії вегетативних розладів, що зумовили розвиток нейроциркуляторної дистонії, дискінезій жовчовивідних шляхів та хронічного холециститу є доцільним, оскільки комбінація позитивних основних (анксиолітич, адаптоген) та плейотропних властивостей адаптолу (ноотропні, антиангінальні, м'які гіпотензивні, протишокові, антиоксидантні, мембраностабілізуювальні властивості, а також здатність усувати нікотинув залежність, коригувати АТ завдяки тому, що адаптол є водночас агоністом-антагоністом адренергічної системи), а також модулюючого кінетику шлунково-кишкового тракту агоніста периферичних опіодних рецепторів тримебутину малеату [3] призвела до корекції основних симптомів як ХНХ та супровідних дискінезій, так і проявів НЦД незалежно від типу вихідних вегетативних розладів.

Висновки. 1. Застосування тримебутину малеату та адаптолу у хворих на хронічний некаменевий холецистит та нейроциркуляторну дистонію сприяє усуненню симптомів основного та супровідного захворювання завдяки корекції вегетативного тону, нормалізації артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та скоротливої здатності жовчного міхура залежно від типу супровідних НЦД та дискінезій жовчного міхура.

2. Ефективність застосування тримебутину малеату та адаптолу у хворих на хронічний некаменевий холецистит та нейроциркуляторну дистонію полягає у реалізації вірогідних антиоксидантних та мембраностабілізуючих властивостей адаптолу, зниженню інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу.

3. Рекомендуємо застосування препаратів у наступних дозах: при НЦД за ГіперТТ та гіпотонічний дискінезії ЖМ: тримебутину малеат по 100мг 3 рази на день, адаптолу по 500 мг 3 рази на день; при НЦД за КТ та гіпотонічний дискінезії ЖМ: тримебутину малеат по 100мг 3 рази на день, адаптолу по 500 мг 2 рази на день; при НЦД за ГіпоТТ та гіпотонічний дискінезії ЖМ: тримебутину малеат по 200мг 3 рази на день, адаптолу по 300 мг 2 рази на день упродовж 15 днів та продовженням вживання адаптолу впродовж місяця при усіх типах НЦД.

Список літератури:

1. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология: в 2 т. / Е.Н. Амосова. – Здоров'я. – 2002. – Т. 2. – 992 с.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства / А.М. Вейн. – М: Мед. информ. Агенство, 2000. – 752 с.
3. Ивашкин В.Т. Возможности применения тримебутину в лечение больных с синдромом раздраженного кишечника / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – № 5. – С. 12-16.

4. Любавка С.С. Адаптол и Феварин при фармакологической коррекции тревожно-депрессивного синдрома у больных хроническим панкреатитом / С.С. Любавская, Ю.Н. Чернов, Г.А. Батищева. – Системный анализ и управление в биомед. системах. – 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 732-737.
5. Матвиенко Е.Е. Оценка эффективности коррекции психоvegetативных нарушений с применением адаптола у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией / Е.Е. Матвиенко, Г.Г. Семенова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 204.

Антонив А.А., Дрозд В.Ю.

Буковинский государственный медицинский университет

КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА И АДАПТОЛА (МЕБИКАРА) У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ И ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАМЕННОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Аннотация

Исследование рассказывает об эффективности применения Тримебутина малеата и Адаптола у больных хроническим некаменным холециститом и нейроциркуляторной дистонией. Изучено медикаментозную коррекцию вегетативного тонуса, нормализацию артериального давления, частоты сердечных сокращений и сократительной способности желчного пузыря в зависимости от типа сопутствующих НЦД и дискинезии желчного пузыря. Предложена схема лечения этих коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: хронический некаменный холецистит, нейроциркуляторная дистония, сфинктер Одди, триметабутину малеат, адаптол.

Antoniv A.A., Drozd V.Y.

Bukovinian State Medical University

INTEGRATED APPLICATIONS ADAPTOL AND TRIMEBUTIN MALEATE (MEBYKAR) IN PATIENTS WITH COMBINED COURSE NEUROCIRCULATORY DYSTONIA AND CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Summary

The study talks about the efficacy of trimebutin maleate and Adaptol in patients with chronic non-calculous cholecystitis and neurocirculatory dystonia. Studied pharmacological autonomic tone correction, normalization of blood pressure, heart rate and contractile ability of the gallbladder, depending on the type of supporting NCD and gallbladder dyskinesia. The scheme of treatment of comorbid diseases.

Keywords: chronic non-calculous cholecystitis, neurocirculatory dystonia, sphincter of Oddi, trymetabutynu maleate, Adaptol.