

УДК 615.015:616

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МЕБСИНА РЕТАРД В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ БІЛІАРНОГО СЛАДЖУ

Щербиніна М.Б., Бабець М.І., Закревська О.В.

ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», м. Дніпропетровськ

Біліарні захворювання є найбільш розповсюдженими серед патології органів травлення. За статистикою частота їх виявлення становить 29,4 на 1 тис населення, що в 2-3 рази вище захворюваності пневмонією, в 4 рази - виразковою хворобою шлунка, в 20 разів - бронхіальною астмою [1]. Крім того патологія жовчовивідних шляхів (ЖВШ) має певні особливості природного перебігу. Порушення процесу холединаміки, які не пов'язані з первинно органічними змінами біліарного тракту, спочатку носять функціональний характер [2]. Проте це призводить до утворення біліарного сладжу (БС) та появи низки обмінно-запальних процесів в стінці жовчного міхура (ЖМ): холестерозу, аденоміоматозу, хронічного запалення, що сприяє розвитку жовчнокам'яної хвороби. Динамічні спостереження за перебігом БС свідчать про можливість формування конкрементів у кожного п'ятого хворого [3]. Тому БС потребує обов'язкового лікування, що є підставою профілактичного напрямку по відношенню до жовчнокам'яної хвороби [4].

Як хронічні страждання, широко поширені у всьому світі, біліарні ураження впродовж тривалого періоду часу вимагають певних обмежень повсякденного життя пацієнтів. Для більшої частини пацієнтів характерні болі в животі й диспепсичні розлади. Це обумовлено тим, що проходячи протоковою системою БС подразнює багату на рецептори болю слизову оболонку ЖВШ, особливо сфінктерного апарату [5]. Виходячи з цього, разом з препаратами, дію яких спрямовано на поліпшення реологічних властивостей жовчі, необхідно призначати лікарські засоби для зняття абдомінального болю. Відомими обмеженнями застосування спазмолітичних препаратів системної дії є побічні реакції з боку системи кровообігу,

передміхурової залози, очей, тощо. При виборі таких препаратів завжди визначають співвідношення користь/ризик, а також, чи потребує пацієнт при їх застосуванні якогось контролю або одночасного застосування додаткових лікарських засобів, які б пом'якшували побічні реакції; чіткі критерії, що вимагатимуть відміни препарату або зниження його дози. Тому найбільш доцільним є використання спазмолітиків з вибірковою дією на шлунково-кишковий тракт та біліарну систему, які забезпечують усунення болю, відновлення функції біліарного тракту з мінімальною кількістю можливих ускладнень навіть при довготривалому прийомі. Цим вимогам повністю відповідає препарат Мебсин Ретард (мебеверин) виробництва «Synmedic Laboratories» компанії Сінмедік Лтд, Індія, який був зареєстрований в Україні весною цього року.

Препарат є міотропним спазмолітиком з вибірковою дією на гладенькі м'язи травного каналу. Усуває спазм сфінктеру, не впливаючи на нормальну перистальтику. Інгібує фосфодієстеразу, стабілізує рівень циклічної аденозинмонофосфорної кислоти. Мебеверин також є інгібітором поповнення запасів кальцію. Таким чином, активна сполука має подвійний спосіб дії, що нормалізує кишкову моторику.

Мебеверин швидко і повністю абсорбується після прийому. В організмі повністю засвоюється, зазнає пресистемного гідролізу та не виявляється в плазмі. Мебеверин гідролізується з утворенням вератрової кислоти та мебеверинового спирту. Вератрова кислота екскретується з сечею. Мебевериновий спирт також виділяється нирками у вигляді відповідних карбоксильної та диметилкарбоксильної кислот. У невеликих кількостях визначається в жовчі. Повністю виводиться протягом 24 год.

Метою даного дослідження було вивчення ефективності препарату Мебсин Ретард в комплексному лікуванні пацієнтів з наявністю БС.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 52 пацієнта середнім віком $45,42 \pm 2,06$ (13 чоловіків 39 жінок) з больовим синдромом у правому підребер'ї та БС (за даними УЗД). У дослідження

не брали пацієнтів віком менше 18-ти та більше 60-ти років; при відсутності ознак ураження біліарного тракту; з гіперчутливістю до мебеверину; з наявністю будь-якого хронічного вірусного гепатиту; порушеннями кровотворення будь-якої етіології; з психічними розладами; супутньою патологією в стадії декомпенсації; при вагітності та лактації; при відсутності бажання співпрацювати у проведенні дослідження.

Всім пацієнтам здійснено повне клінічне обстеження. Больовий синдром пацієнти оцінювали самостійно за візуальною аналоговою шкалою від 1 до 10 балів [6].

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводилось за стандартною уніфікованою методикою на апараті HONDA Electronics HS-2000 (Японія) екстракорпоральним конвексним датчиком 3,5 мГц у режимі реального часу. При проведенні УЗД враховували розміри ЖМ, товщину та щільність стінки, наявність деформацій та БС, при чому до БС відносили конкременти до 5 мм. Для вивчення скоротливої функції ЖМ проводили динамічне УЗД. У якості подразника для стимуляції біліарної моторики використовували розчинений у 100 мл води сорбіт в кількості 20 г. При аналізі моторно-евакуаторної функції ЖМ враховували такі параметри: об'єм ЖМ натще (первинний), мл, об'єм ЖМ на 60 хв.

Обчислювали скоротливість ЖМ за формулою:

$$КС = \frac{V_{п} - V_{к}}{V_{п}} \times 100\%,$$

де КС – коефіцієнт скоротливості;

$V_{п}$ – об'єм ЖМ відповідно натще (первинний);

$V_{к}$ – через 60 хв. (кінцевий) після прийому жовчогінного подразника.

Визначали тип скоротливості ЖМ при: 55-77% – нормальний, <55% – гіпотонічний, >77% – гіпертонічний.

Пацієнтів було поділено на дві групи в залежності від схеми лікування. Пацієнтам 1-ої групи було призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) в дозі 15мг/кг на добу та протягом 14 днів Мебсин Ретард 1 капс (200 мг мебеверину гідрохлориду) 2 рази на добу

за 20 хв перед їжею, не розжовуючи, запиваючи великою кількістю води. Пацієнти 2-ої групи (контрольна) отримували тільки препарат УДХК в тій же дозі, що й хворі 1-ої групи. В 1-шу групу увійшло 32 пацієнта (8 чоловіків, 24 жінки); в 2-гу групу - 20 пацієнтів (5 чоловіків; 15 жінок).

Ефективність лікування оцінювали через 2 тижня за такими критеріями: висока (повна нормалізація основних клінічних показників); задовільна (нормалізація частини клінічних показників з позитивною динамікою деяких з основних клінічних показників); низька (відсутність достовірних змін за більшістю клінічних показників, що досліджувались).

Оцінку переносимості Мебсина Ретард проводили у балах на підставі об'єктивних даних та суб'єктивних симптомів та відчуттів, що повідомляються пацієнтом: дуже гарна – 5 балів; гарна – 4 бали; задовільна – 3 бали; незадовільна – 2 бали; вкрай незадовільна – 1 бал.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою MS Excel. Обчислювали середню арифметичну варіаційного ряду (M) та її стандартну помилку (m). Для з'ясування того, чи достовірно різняться між собою показники, що досліджувались, використовували t-критерій Стьюдента. Відмінності між показниками вважалися суттєвими у разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Клінічні симптоми, які були у пацієнтів обох груп до початку лікування, наведено в табл.1. Серед них перше місце посідав абдомінальний біль, який в обох групах за проявами був переважно ниючий (1-ша група – 56,25%, 2-га – 65%). 43,75% пацієнтів 1-ї та 35% 2-ї групи турбував нападopodobний біль, проте в обох групах біль не перевищував середньої інтенсивності, складаючи відповідно $4,42 \pm 0,32$ та $3,53 \pm 0,35$ бали ($p > 0,05$).

Зазвичай, біль супроводжувався різноманітними диспепсичними розладами. Серед симптомів шлункової диспепсії спостерігали гіркоту у роті (1-ша група – 68,75%, 2-га – 70%), відрижку (1-ша група – 18,75%, 2-га – 5%), нудоту (1-ша група – 43,75%, 2-га – 45%), печію (1-ша група – 15,63%, 2-га – 15%). Також часто пацієнтів турбували симптоми характерні для кишкової диспепсії – здуття животу (1-ша група – 40,63%, 2-га – 50%),

послаблення випорожнення кишечника (1-ша група – 15,63%, 2-га – 10%), закрепи (1-ша група – 28,13%, 2-га – 25%).

Таблиця 1

Характеристика клінічних проявів у пацієнтів до початку лікування

Симптом	1-ша група, n=32 абс.число (%)	2-га група, n=20 абс.число (%)
Переважаючий біль в правому верхньому квадранті живота	18 (56,25%)	13 (65%)
Переважаючий нападоподібний біль в правому верхньому квадранті живота	14 (43,75%)	7 (35%)
Гіркота у роті	22 (68,75%)	14 (70%)
Нудота	14 (43,75%)	9 (45%)
Печія	5 (15,63%)	3 (15%)
Відрижка	6 (18,75%)	1 (5%)
Метеоризм	13 (40,63%)	10 (50%)
Пронос	5 (15,63%)	2 (10%)
Закрепи	9 (28,13%)	5 (25%)

За даними УЗД поздовжній розмір ЖМ у пацієнтів 1-ї групи складав $72,67 \pm 2,47$ мм, 2-ї групи – $75,87 \pm 4,58$ мм. Поперечний розмір ЖМ в 1-й групі становив $31,75 \pm 1,75$ мм, 2-ї – $31,05 \pm 2,21$ мм. В усіх пацієнтів за результатами УЗД мали місце потовщення та/або ущільнення стінки ЖМ, які тлумачили як ознаки хронічного запалення та/або прояви холестерозу. Товщина стінки ЖМ у 1-й групі була $2,72 \pm 0,12$ мм, 2-ї – $2,91 \pm 0,10$ мм. Деформація ЖМ зустрічалась у 21 пацієнта 1-ї групи (65,62%) та 15 пацієнтів 2-ї (75%). Таким чином, за оцінкою клінічних та сонографічних даних обидві групи не мали достовірних різниць.

З метою оцінки змін скорочувальної функції ЖМ на фоні терапії Мебсином Ретард у 18 пацієнтів 1-ї групи за випадковою вибіркою вивчено скоротливість ЖМ. До початку лікування у половини цих пацієнтів встановлено порушення скорочувальної функції ЖМ: гіпотонічна дисфункція ЖМ у 6 хворих, гіпертонічна – у 3 осіб. В середньому коефіцієнт скоротливості становив $64,33 \pm 2,87\%$.

Через 2 тижні лікування у всіх пацієнтів мали місце позитивні зсуви. Загалом це було зумовлене усуненням больового синдрому, а також зменшенням частоти та інтенсивності диспепсичних явищ. Аналіз динаміки клінічних проявів на фоні різних схем лікування показав, що в 1-ій групі у середньому біль зникав на 5 добу ($4,94 \pm 0,54$ добу), при цьому у 12 пацієнтів (37,5%) больовий синдром зник у перші 3 дні лікування, а протягом першого тижня загалом у 26 (81,25%) осіб. У 2-й групі больовий синдром був усунутий в середньому на 9 день – $8,05 \pm 0,77$ добу ($p < 0,01$ в порівнянні з 1-ю групою), зберігаючись в перші дні лікування. Це потребувало у 8 пацієнтів додаткового призначення декілька разів спазмолітичних засобів. Позитивну динаміку, а саме зникнення болю протягом 1-го тижня, відзначало 10 хворих (50%) 2-ї групи. Диспепсичні розлади спостерігались у 1-ій групі $6,04 \pm 1,13$ діб, в 2-ій – $9,89 \pm 1,32$ діб ($p < 0,01$ в порівнянні з 1-ю групою). Таким чином, на фоні лікування встановлено достовірну різницю тривалості клінічних проявів між групами спостереження.

При аналізі динаміки змін розмірів ЖМ та товщини його стінки на фоні лікування в групах не встановлені достовірні різниці. Після 14 днів лікування в 1-ій та 2-ій групах суттєво розміри ЖМ не змінились та становили у середньому $75,37 \pm 2,12$ мм на $28,44 \pm 2,12$ мм для 1-ої групи, та $71,04 \pm 2,78$ мм на $28,51 \pm 1,89$ мм для 2-ої групи. Середня товщина стінки ЖМ в 1-ій групі досягала $2,59 \pm 0,61$ мм, у 2-й – $2,47 \pm 0,58$ мм. Скорочувальна функція ЖМ, що була повторно досліджена, у тих же 18 осіб 1-ї групи, становила $58,96 \pm 3,1\%$ та не мала достовірної різниці с показником до початку терапії.

Ефективність лікування через 2 тижня 14 (45,16%) пацієнтів оцінило як високу, 17 (54,84%) пацієнтів як задовільну. Переносимість Мебсина Ретард пацієнти оцінили як дуже гарну (5 балів) у 10 (31,25%) випадках; гарну (4 бали) – 19 (59,38%); задовільну (3 бали) – 2 (6,25%); незадовільна (1 бал) – 1 (3,13%). Побічну дію у вигляді головного білю, який пов'язували з вживанням препарату, відзначили 2 (6,25%) хворих, проте це не потребувало відміни препарату. У 1 пацієнтки виникла алергічна реакція за типом кропивниці, внаслідок чого препарат був відмінений, а особа виключена з дослідження.

Виводи: застосування Мебсин Ретард дозволило покращити ефективність лікування пацієнтів з БС, а саме забезпечити швидке зняття больового симптому, відновлення нормального функціонування біліарного тракту, а також безпечність терапії. Таким чином, використання препарату Мебсин Ретард є доцільним у клінічній практиці гастроентерологів та терапевтів.

Література

1. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Л.М. Салова, Ю.С. Шах.– М: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2003. – 96 с.
2. Минушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: патофизиология, диагностика и лечебные подходы. – М.: Б.и., 2004. – 23с.
3. Halldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones// Br. J. Surg. - 2004. – Vol.91. - P.734-738.
4. Ильченко А.А., Вихрова Т.В., Орлова Ю.Н. Билиарный сладж. Современный взгляд на проблему // Гепатология. – 2003. – №6 . – С. 20 – 25.
5. Young SB, Arregui M, Singh K. HIDA scan ejection fraction does not predict sphincter of Oddi hypertension or clinical outcome in patients with suspected chronic acalculous cholecystitis // Surg Endosc. – 2006. - Dec;20 (12). – P.1872-1878.

6. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Билиарная боль. Боль при заболеваниях печени. – Донецк: ООО «Лебедь», 2006. – 352с.

Эффективность применения Мебсина Ретард в комплексной терапии билиарного сладжа

Щербинина М.Б., Бабец М.И., Закревская О.В.

Проведена оценка клинической эффективности Мебсина Ретард в комплексной терапии пациентов, которые имели клинические и сонографические признаки поражения желчного пузыря. Пациенты (n=32) в течение 14 дней получали препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 15мг/кг на сутки и Мебсин Ретард 1 капс 2 раза на сутки. Группе контроля (n=20) был назначен только препарат УДХК. Применение Мебсина Ретард позволило быстро устранить болевой симптом и способствовало исчезновению диспепсических проявлений. Показаны целесообразность и использования препарата Мебсин Ретард в клинической практике.

Efficiency of usage of Mebsin Retard in complex therapy of biliary slage

Shcherbinina M.B., Babets M.I., Zakrevskaya Y.V.

There was performed the estimation of clinical efficiency of Mebsin Retard in complex therapy of patients which had clinical and sonografic signs of gall-bladder disorders. Patients (n=32) received ursodeoxycholic acid (UDCA) in the dose of 15mg/kg per day and mebsin retard 1 caps. b.i.d. during 14 days. To the control group (n=20) only UDCA was administered. Using Mebsin Retard allowed quickly to remove pain and led to disappearance of dyspeptic symptoms. There were shown the necessity and safety of using Mebsin retard in clinical practice.