

Эффективность фебихола в комплексной терапии у больных с билиарными дискинезиями при их сочетании с другими заболеваниями органов пищеварения

И.Н.Скрыпник, И.И.Дегтярева, А.В.Невойт

Украинская медицинская стоматологическая академия. Полтава

Украинская военно-медицинская академия Киев

Резюме Приведены данные об эффективности ФЕБИХОЛА в качестве монотерапии у больных с дискинезиями желчного пузыря и желчевыводящих путей при их сочетании с бескаменным холециститом и жировой дистрофией печени или в комплексном лечении больных с билиарными дискинезиями при их сочетании с хроническими токсическими гепатитами алкогольной этиологии, хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью и кишечным дисбиозом,

ВВЕДЕНИЕ Дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей представляют собой функциональные заболевания, которые можно определить как несогласованные, несвоевременные, недостаточные или чрезмерные сокращения желчного пузыря и сфинктеров Одди, Люткенса-Мартынова, Мирицци, По определению D.A.Drossman и соавт., И.И.Дегтяровой и соавт., И.Н.Скрыпник и соавт. к функциональным заболеваниям билиарной системы относят дисфункцию желчного пузыря и сфинктера Одди. Согласно международной классификации функциональных заболеваний билиарных путей, разработанной рабочим комитетом по функциональным заболеваниям под руководством D.A.Drossman (1994), выделяется только 2 вида нарушений: 1. Дисфункция (дискинезия) желчного пузыря. 2. Дисфункция (дискинезия) сфинктера Одди. Нами (И.И.Дегтярева, И.Н.Скрыпник) на основании многолетнего собственного опыта выделена гипотонически гиперкинетическая форма дискинезии желчевыводящих путей, которая не была отражена в отечественной классификации, но наиболее часто встречается во врачебной практике. Наиболее часто

билиарные дискинезии, особенно вторичные, протекают с дилатированным застойным желчным пузырем на фоне спазма сфинктера Одди, что обусловлено повышенным тонусом парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и высоким кислотообразованием в желудке. Известно также, что повышенное закисление двенадцатиперстной кишки вызывает спазм сфинктера Одди, а противокислотные препараты (антациды, H₂-гистаминоблокаторы, ингибиторы H⁺/K⁺-АТФазы) опосредованно способствуют его устранению. При наличии спазма сфинктера Одди возникает застой желчи в желчном пузыре, а через определенное время - его дилатация. Назначение и длительный прием миогенных спазмолитиков (папаверин, но-шпа, галидор), неселективных М-холинолитиков (атропин, метацин), Н-холинолитиков - ганглиоблокаторов (рилен, ганглерон) усугубляют ГИПС'. Вторичную билиарную дискинезию. Терапия заболеваний билиарного тракта должна быть комплексной, этапной и максимально индивидуальной. Лечебная тактика : - в зависимости от характера дискинетических расстройств, состоянием холедохо-панкреатодуоденальной зоны, выраженности вегетативных реакций. Одно из ведущих мест в комплексной терапии больных с дискинезиями занимают желчегонные средства, которые делятся на две большие группы: 1. Лекарственные средства, стимулирующие желчеобразование печени (холеретики): 1.1. Препараты, стимулирующие образование желчи и стимулирующие образование желчных кислот - истинные холеретики, - это желчные кислоты - дехолин, хологон, алохол и др.; синтеза - никодин, оксафенамид, циквалон; растительного происхождения - бессмертник песчаный, мята, зверобой, куркума и др., в т.ч. ФЕБИХОЛ, фламин, холагол, холаголум); 1.2. Препараты, увеличивающие секрецию желчи преимущественно за счет водного компонента (гидрохолеретики - минеральные кукурузные рыльца, препараты валерианы и др. ! 2. Лекарственные препараты, влияющие на желчевыделительную функцию печени: 2.1. Повышающие тонус желчного пузыря и снижающие холекинезики)- холецистокинин/

Желчегонную терапию необходимо проводить длительно, прерывистыми курсами, систематически чередуя желчегонные средства, что предотвращает дистрофию гепатоцитов и привыкание организма к лекарственным средствам. Очевидно, что при выборе препарата в первую очередь необходимо учитывать тип билиарной дискинезии, исходный тонус желчного пузыря и сфинктерного аппарата. Препаратами выбора среди желчегонных средств являются, как правило, препараты растительного происхождения, обладающие щадящим физиологическим действием и редко вызывающие побочные эффекты. При смешанных типах билиарной дискинезии целесообразно использовать сборы из нескольких видов растительного сырья, позволяющие разработать индивидуальную лечебную тактику. Истинные холеретики улучшают как секреторные, так и фильтрационные процессы желчеобразования, увеличивают содержание в желчи холатов, повышая холато-холестериновый коэффициент, тем самым снижают литогенные свойства желчи и предупреждают распространение восходящей инфекции по билиарному тракту (И.И.Дегтярева, И.Н.Скрыпник, 1999-2000). ФЕБИХОЛ - чистый желчегонный препарат, синтезированный из индийского шафрана (куркумы). Куркума относится к семейству тропических растений и с XVII века используется в Индии как эффективное средство для лечения хронических диффузных заболеваний печени. Корневище куркумы содержит эфирные масла (фенипентол) и красящие вещества (куркумин), с которыми связывают его терапевтическую эффективность. ФЕБИХОЛ компании «Словакофарма» - капсулированный препарат, синтезированный из куркумы длинной (*Curcuma longa*), активным действующим веществом которого является эфирное соединение - фенипентол. Фебихол оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлекторно стимулируя кислотопродукцию в желудке, внешнесекреторную и холеретическую функцию поджелудочной железы. Действующие вещества, содержащиеся в куркуме, оказывают холеретический и холекинетический эффекты.

Холеретическое действие подтверждено в экспериментах на животных и характеризуется дозозависимым повышением секреции желчи. При использовании низких доз отмечалось увеличение выделения жидкой части желчи, при повышении дозы увеличивалось также выделение желчи. Обнаруженное в экспериментах на животных холеретическое и холекинетическое действие экстракта куркумы было подтверждено и при его применении в клинической практике. Следует отметить, что на фоне приема ФЕБИХОЛА наблюдалось повышение выделения не только жидкой части желчи, но и билирубина. По данным ПА.Анохиной (2000), ФЕБИХОЛ повышает концентрацию желчных кислот и снижает при этом содержание холестерина в желчи, что является важным фактором профилактики гиперхолестеринемий. Препарат улучшает процессы полостного пищеварения, стимулирует моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта. Фебихол способствует повышению содержания муцина в слизистой оболочке желудка, оказывая цитопротективный эффект. Кроме того, ФЕБИХОЛ оказывает также противовоспалительный, гепатопротекторный и гипо-холестеринемический эффекты (Гриценко I.I., Залевский В.I., Косинська С.В., 2000). Важным является обнаружение у куркумы бактерицидной или бактериостатической активности в отношении микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi* и *Mycobacterium tuberculosis* (Weib, 1991). Несмотря на значительные научные разработки ученых по изучению фармакологических эффектов ФЕБИХОЛА и его использовании в клинической практике, недостаточно изученным является влияние препарата на процессы перекисного окисления липидов и состояние системы анти-оксидантной защиты организма у больных дискинезиями желчевыводящих путей. Цель исследования - изучить возможности применения ФЕБИХОЛА у больных с дискинезиями желчевыводящих путей в сочетании с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический токсический гепатит, хронический некалькулезный холецистит, хронический панкреатит с внешнесекреторной

недостаточностью, кишечный дисбиоз), оценить клиническую эффективность препарата в динамике лечения, степень безопасности и вероятности развития побочных реакций, а также влияние препарата на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови в комплексном лечении больных хроническим токсическим гепатитом.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ Обследовано 51 больной (31 женщина и 20 мужчин) в возрасте от 16 до 42 лет с дискинезией желчного пузыря и желчевыводящих путей в сочетании с другими заболеваниями органов пищеварения, которые были разделены на четыре группы: I группа - 11 больных с дискинезией желчевыводящих путей (6 - по гипотонически-гиперкинетическому и 5 - по гипотонически-гипокинетическому типу) с явлениями хронического некалькулезного холецистита. II группа - 11 больных с билиарной дискинезией (6 - по гипотонически-гиперкинетическому и 5 - по гипотонически-гипокинетическому типу) с явлениями хронического токсического (алкогольного) гепатита, 6 больных с жировой дистрофией печени с наличием билиарной дискинезии по гипотонически-гиперкинетическому типу; III группа - 13 больных с дискинезией желчевыводящих путей (8 - по гипотонически-гиперкинетическому типу и 5 - по гипотонически-гипокинетическому типу) с сопутствующим хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью (течение легкой тяжести); IV группа - 10 больных с дискинезией желчевыводящих путей (5 - по гипотонически-гиперкинетическому и 5 - по гипотонически-гипокинетическому типу) и сопутствующим кишечным дисбиозом I степени. Кроме стандартных клинико-лабораторных методов (общеклинический анализ крови, общий анализ мочи), проводились ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимические пробы крови (билирубин, активность АлАТ, АсАТ, тимоловая проба), отражающие функциональное состояние печени, бактериологическое исследование каловых масс общепринятыми методами, по показаниям - ректороманоскопия. Для исключения вирусной

этиологии хронических гепатитов у этой группы больных проводили серологическое исследование крови на маркеры вирусных гепатитов. Определяли содержание желчных кислот, холестерина и вычисляли холато-холестериновый коэффициент (Громашевская Л.Л., Мирошниченко В.П., Науменко В.Н. и соавт., 1986). Количество микролитов в осадке желчи после ее центрифугирования учитывали при микроскопическом исследовании. У больных хроническим панкреатитом в дуоденальном содержимом исследовали активность липазы (Дегтярева И.И., 1992). О процессах перекисного окисления липидов судили по содержанию малонового диальдегида в крови (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977). Состояние антиоксидантной системы крови оценивали по активности ее ключевого фермента - супероксид-дисмутазы (Mirsa H.P., Fredovich Y, 1972). Изучаемые показатели оценивали в динамике до и после лечения. «ФЕБИХОЛ» назначался по 100-200 мг (1-2 капсулы) 3 раза в день через 30 мин после еды. Подбор дозировки осуществляли с учетом веса больного. Длительность назначения определялась степенью выраженности клинической симптоматики. Математико-статистический анализ полученных результатов проведен с использованием критерия t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ У больных I группы с наличием дискинезии желчевыводящих путей и хроническим некалькулезным холециститом под влиянием лечения ФЕБИХОЛОМ как монотерапии через 10-14 дней исчезали клинические проявления заболевания: сухость и горький вкус во рту, боли в правом подреберье с иррадиацией в спину, тошнота, раздражительность, утомляемость. При осмотре больных установлено исчезновение положительных симптомов Мюсси-Георгиевского, Ортнера, Кера, правого френрикус-симптома, пальпаторной болезненности в зоне Шоффара. При дуоденальном зондировании в порции «В» уменьшалось содержание холестерина (с $2,37 \pm 0,13$ г/л до $2,04 \pm 0,17$ г/л, $P < 0,05$ при норме $0,35 \pm 0,06$ ммоль/л). У всех больных жировой дистрофией печени при лечении ФЕБИХОЛОМ в качестве монотерапии через 30 дней исчезли

клинические проявления заболевания: слабость, снижение аппетита, тошнота, утомляемость; нормализовались биохимические показатели (незначительное повышение титра желчи и гипертрансаминаземия), улучшились показатели липидного обмена: уменьшилась гиперлипидемия за счет снижения уровня холестерина, снизилось содержание (липопротеидов и триглицеридов крови. Таким образом, ФЕБИХОЛ является эффективным препаратом для лечения билиарных дискинезий у больных хроническими токсическими гепатитами алкогольной этиологии и жировой дистрофией печени. ФЕБИХОЛ может быть рекомендован больным хроническим токсическим (алкогольным) гепатитом легкого течения при наличии билиарной дискинезии по гипотонически-гиперкинетическому и гипотонически-гипокинетическому типу и жировой дистрофией печени как монотерапия, а при хроническом алкогольном гепатите среднетяжелого и тяжелого течения следует назначать ФЕБИХОЛ с препаратами силимарина или другими гепатопротекторами: симепаром, гепатофальк-планта, адеметионином (гепатрал), эссенциальными фосфолипидами (эссенциале Н). Больным III группы с билиарной дискинезией по гипотонически-гиперкинетическому типу и сопутствующим хроническим панкреатитом дополнительно к современному ферментному препарату поджелудочной железы в микро-сферированной форме креону назначали ФЕБИХОЛ в течение 30 дней, что приводило к быстрому устранению клинических проявлений заболевания через 5-10 дней от начала лечения: уменьшению болевого синдрома, метеоризма, диареи, лучшей переносимости пищевых продуктов. При этом назначались уменьшенные дозы ферментных препаратов. Об улучшении экзокринной функции поджелудочной железы свидетельствовало повышение активности липазы в дуоденальном содержимом: при стимуляции она составляла $211 \pm 11,5$ мкмоль/мл/ч, в то время как до лечения - $97,8 \pm 9,6$ мкмоль/мл/ч. Следует отметить, что у больных, которые находились на лечении только креоном, активность липазы увеличивалась в меньшей степени и составляла $177 \pm 14,8$ мкмоль/мл/ч, до

лечения 100,7±8,5 мкмоль/м л/ч. Таким образом, ФЕБИХОЛ может быть рекомендован для применения в комплексном лечении больных с билиарными дискинезиями при их сочетании с хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью. IV группа - 10 больных с билиарными дискинезиями и кишечным дисбиозом первой степени получали лечебный комплекс, состоящий из Фебихола и пре- и пробиотиков (дуфалак и бифидум - форма). Фебихол назначали в течение 30 дней пре- и пробиотики - 14 дней. Дополнительно назначена синтетического дисахарида лактулозы (дуфалак) по 30 мл 1 раз в день через 15-30 мин после еды обусловлено тем, что под ее воздействием в толстой кишке образуются конечные метаболиты - молочная и уксусная кислоты, которые способствуют ацидификации кишечного содержимого и, таким образом, уменьшению pH кишечного содержимого с 7,4 до 5,5. При этом угнетается рост «вредной» протеолитической и стимулируется рост «полезной» сахаролитической микрофлоры толстой кишки, в частности бифидум- и лактобактерий (Дегтярева И.И, 1999-2000, И.И.Дегтярева, И.Н.Скрипник' 1999-2000). При усилении диарейного синдрома в первые 5- дней лечения дополнительно назначался диоктагидрала смекти (смекта) по 1 пакетик 2 раза в день через 1,5-2 часа после еды. Через 7-10 дней лечения ФЕБИХОЛОМ у этих больных исчезали клинические проявления билиарной дискинезии сухость и горький вкус во рту по утрам, тяжесть и боли в правое подреберье через 30-60 минут после еды, тошнота, метеоризм урчание в животе, абдоминальные боли, обстипационный или диарейный синдромы. При дуоденальном зондировании порции «В» уменьшилось количество холестерина (с 2,7±0,1 г/л до 2,1 ±0,16 г/л, $P < 0,05$; при норме 2,0±0,17 г/л), увеличилось количество желчных кислот (с 13,9±0,36 г/л до 18,9±0,34, P Уже через 10 дней от начала лечения ФЕБИХОЛОМ в комбинации с дуфалаком исчезали клинические проявления кишечного дисбиоза (метеоризм, поносы, непереносимость пищевых продуктов), а через 4 недели, т.е. после полного курса лечения, улучшалась или нормализовалась бактерио- грамма каловых масс:

увеличилось количество бифидум- и лактобактерий, уменьшилось количество условно патогенной флоры (цитробактрума, патогенного стафилококка), что возможно связано с установленным бактерицидным эффектом ФЕБИХОЛА в отношении *Staphylococcus aureus*.

ВЫВОДЫ ФЕБИХОЛ является эффективным препаратом растительного происхождения в качестве монотерапии для лечения больных с дискинезиями желчного пузыря и желчевыводящих путей при их сочетании с бескаменными холециститами и жировой дистрофией печени или в комплексном лечении больных с билиарными дискинезиями при их сочетании с хроническими токсическими гепатитами алкогольной этиологии, хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью и кишечным дисбиозом.

Назначение ФЕБИХОЛА в комплексе с гепатопротекторами целесообразно больным хроническими токсическими гепатитами, учитывая его свойство повышать резистентность мембран гепатоцитов, подтверждением чего является нормализация прооксидантно-антиоксидантного баланса (снижение процессов перекисного окисления липидов и повышение активности антиоксидантной системы крови). ФЕБИХОЛ, устраняя спазм сфинктера Одди и снижая литогенные свойства желчи (снижение содержания холестерина и в большей степени повышение концентрации желчных кислот в пузырной желчи, соответственно увеличение холато-холестеринового коэффициента), является высокоэффективным препаратом для профилактики и лечения больных с билиарными дискинезиями по гипотонически-гиперкинетическому типу («застойный» желчный пузырь и спазм сфинктера Одди) и гипотонически-гипокинетическому типу, а также бескаменным холециститом с наличием литогенных свойств желчи. ФЕБИХОЛ, рефлекторно стимулируя сниженную экзокринную функцию поджелудочной железы, способствует уменьшению степени выраженности симптомов внешнесекреторной недостаточности у больных хроническим панкреатитом в сочетании с билиарными

дискинезиями. Учитывая важную роль нарушения кишечного микробиоценоза в формировании холестеринового калькулеза, назначение ФЕБИХОЛА больным с хроническим холециститом (физико-химическая стадия холестеринового калькулеза) с сопутствующим кишечным дисбиозом в комплексе с пробиотиками является патогенетически обоснованным.