

УДК 616.366 – 003.7 – 085.3

Сочетанное применение урсодезоксихолевой кислоты и домперидона в лечении пациентов с холелитиазом

Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.

Харьковский национальный медицинский университет

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из важных проблем гастроэнтерологии и выявляется у 10—40% населения, преимущественно у женщин [1, 2, 3]. Хотя, 2/3 всех камней в желчном пузыре (ЖП) остаются бессимптомными, повторяющиеся эпизоды болей в верхней части живота, связанные с желчными камнями являются наиболее частым показанием для их лечения. Холецистэктомия является стандартным и окончательным лечением симптоматических камней ЖП и может быть выполнена независимо от типа, количества и размера камней. Однако проведение данной манипуляции не может исключить появления у пациентов послеоперационных осложнений, сохранения клинических признаков заболевания после операции, т.к. удаление ЖП не ведет к излечению и не влияет на причину холелитиаза. У 10-20% пациентов появляются или сохраняются неприятные ощущения в виде «постхолецистэктомического синдрома». У 8% больных развивается рецидив ЖКБ (образование камней в самой печени и желчных протоках) [3]. В связи с этим, при отсутствии экстренных показаний к оперативному вмешательству лечение целесообразно начинать с консервативных мероприятий. Литолитическая терапия на ранних стадиях заболевания является самостоятельным методом лечения. Растворению поддаются холестериновые камни, которые встречаются у 70—90% пациентов. Нехирургическое лечение камней в ЖП добилось значительного прогресса в течение последних 20 лет [4, 5]. Недавние исследования указывают на возможность снижения уровня холестерина с помощью лекарственных средств, ингибирующих печеночный синтез холестерина (статины) или веществ, способствующих кишечной абсорбции холестерина (эзетимиб) [6, 7]. Наиболее изученным лекарственным средством для литолитической терапии является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [8, 9]. УДХК нормализует обмен желчных кислот, снижает синтез холестерина в печени и его секрецию в желчь, может улучшить опорожнение ЖП, приводит к растворению небольших рентгенпозитивных, обогащенных холестерином камней в функционирующем ЖП [10]. Механизм холелитического действия УДХК, образующейся в кишечнике под влиянием кишечной микрофлоры, связан с образованием так называемой кристаллической мезофазы на поверхности желчных конкрементов, состоящей главным образом из холестерина и фосфолипидов. Жидкие кристаллы постепенно отделяются от поверхности

камней и в последующем рассеиваются в растворе. После приема внутрь УДХК всасывается путем пассивной диффузии в проксимальном отделе тощей кишки и активной адсорбции в дистальной части подвздошной кишки. Затем через воротную вену она поступает в печень, связывается с глицином и таурином и вновь выделяется с желчью в кишечник, включаясь в печеночно-кишечную циркуляцию. Повышенная концентрация данной кислоты в ЖП способствует растворению холестериновых конкрементов.

Нарушенная моторика ЖП является еще одним ключевым моментом в патогенезе ЖКБ вследствие увеличенного объема ЖП и замедленного его опорожнения [10]. Существует гипотеза о том, что нарушение опорожнения ЖП является предрасполагающим фактором для образования камней в его полости. Нарушения моторики ЖП у больных с ЖКБ может быть скорректировано путем прокинетических препаратов [11]. Домперидон, блокатор периферических дофамин-2 рецепторов, регулирует моторику ЖП, желудка и тонкого кишечника. Он быстро всасывается после приема внутрь, и имеет мало побочных эффектов [12, 13].

Целью данного исследования являлось определение влияния УДХК в монотерапии и УДХК совместно с домперидоном у пациентов с ЖКБ на растворение желчных камней и функциональное состояние ЖП. Из препаратов УДХК нами был выбран отечественный «Укрлив» («Кусум Фарм»), а из домперидонов - "Домрид SR" (таблетки домперидона пролонгированного действия по 30 мг, принимаемые один раз в сутки за 15–30 минут до еды).

Материалы и методы. Было обследовано 40 пациентов женского пола, средний возраст которых составлял $45,5 \pm 11$ лет с клинически проявляющейся ЖКБ в условиях гастроэнтерологического отделения КУОЗ «ОКБ и ЦЭМП» г. Харькова. Диагноз верифицировался на основании лабораторных методов исследования, включающих биохимические показатели крови, характеризующие воспалительные, холестатические изменения печени, определялся липидный спектр крови. Инструментальные методы исследования включали ультрасонографические исследования ЖП и печени, динамическую эхографию с желчегонной пробой (Клименко Е.Ф., 1995). Ультразвуковое исследование ЖП, ЖВП и печени осуществляли методом сплошного динамического сканирования на сканере SL-450 "Siemens" - N14944172 в режиме реального времени. Эхосонографию проводили утром, натощак, после ночного голодания при воздержании от пищи в течение 10 часов. Проводилось полипозиционное ультразвуковое исследование ЖП пациента в положении лежа на спине, лежа на левом боку и стоя. Выясняли структурные особенности ЖМ, ЖВП и печени: определяли форму ЖП, его величину, состояние и толщину его стенки, наличие деформации ЖП, конкрементов в полости ЖП, их размеры, эхоструктуру

печени. Измерялась длина ЖМ (L - расстояние от шейки до дна), ширина ЖМ (D) и толщина его стенок. Объем ЖП определяли по формуле Weil: $V = \pi (D / 2)^2 L$.

Для оценки моторно-эвакуаторной функции ЖП использовали метод динамической эхохолецистографии. Метод позволяет определить моторные нарушения ЖП с помощью ультразвукового контроля вследствие динамического наблюдения за ритмом сокращения ЖП в стандартные интервалы времени. Двигательная функция ЖП оценивалась по коэффициенту опорожнения: $K_{оп} = (V_c V_o) \times 100 \%$, где V_o - объем ЖП до приема пробного желчегонного завтрака, V_c - объем ЖП после стимуляции пробным желчегонным завтраком (2 сырых яичных желтка) (Komorowski RA et al., 1992). Объективным критерием, характеризующим сократительную способность ЖП, также является индекс сокращений (ИС) - отношение максимального и минимального объемов ЖМ, зарегистрированных при проведении холекинетической пробы ($ИС = V_{max} / V_{min}$) (Скорыходов Д.Ю. и соавт., 1998).

Все указанные выше исследования проводились в динамике и оценивались дважды: до назначения лечебных средств, повторно через 3 месяца лечения.

Все пациенты, подвергнутые литолитической пероральной терапии УДХК были с камнями, менее 2 см в диаметре, с исключенным острым холециститом.

Обследуемые больные были разделены на две группы в зависимости от метода лечения: 1-я группа (n = 20) получала только УДХК (15 мг/ кг/ сутки); 2-я группа (n = 20) получала дополнительно к УДХК 30 мг / сут домперидона. Из препаратов УДХК нами был выбран отечественный «Укрлив» («Кусум Фарм»). Из домперидонов "Домрид SR" («Кусум Фарм»). Контрольную группу составили 10 человек призывного возраста, находившиеся на обследовании.

Результаты и их обсуждение.

В клинической картине заболевания имеют место патогенетические особенности, связанные с нарушением двигательной функции ЖП. У пациентов с ЖКБ в клинической симптоматике преобладают болевой, диспепсический, нейровегетативный и астенический синдромы (табл. 1). Доминируют жалобы на боли в правом подреберье (у 100%), отрыжку и метеоризм (у 87%). К концу третьего месяца терапии имеется четкая положительная динамика клинической картины заболевания как в 1-й так и во 2-й группах, которая проявляется уменьшением интенсивности болевого, диспепсического, астенического синдромов. Тяжесть в правом подреберье, диспепсические жалобы сохраняются у небольшого количества пациентов (6—30%) в первой группе обследованных и полностью отсутствуют во 2-й группе, что, по-видимому, связано с ингибированием домперидоном периферических дофамин-2 рецепторов

желудка и ЖП. После проведенного лечения в обеих группах отсутствовали правосторонний реактивный, солярный и предменструального напряжения синдромы. У 4-20% пациентов 2-й группы в первые 2 недели отмечали незначительное послабление стула и его учащение до 2—3 раз в сутки, что, очевидно, связано с усилением моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта на фоне сочетанного применения УДХК с домперидоном. Однако данное проявление нормализовалось без применения антидиарейных препаратов к концу месяца терапии.

Таблица 1

Динамика клинических проявлений у пациентов с ЖКБ на фоне проводимого лечения

Клинический синдром	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	До лечения количество/ %	После лечения количество/ %	До лечения количество/ %	После лечения количество/ %
Абдоминально-болевой	20 / 100	5/25	20 / 100	1/5
Холецистокардиальный	8 / 40	1/5	6 / 30	-
Диспепсический	18 / 90	6/30	17 / 85	-
Правосторонний реактивный	7 / 70	-	6 / 30	-
Солярный	8/40	1/5	8 / 40	-
Астенический	18 / 90	2/10	16 / 80	-
Предменструального напряжения	8 / 40	-	7 / 35	-

Содержание трансаминаз, общего билирубина, щелочной фосфатазы до лечения находилось в пределах нормальных значений у всех пациентов, при этом к концу 3-го месяца лечения в обеих группах отмечалась тенденция к их уменьшению (табл. 2).

Таблица 2.

Биохимические параметры крови ($M \pm m$) у обследованных пациентов в динамике лечения

Показатель	Контрольная группа (n=10)	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АсАТ (ед/л)	16,91±10,31	23,48±11,17*	20,96±12,73*/ **	23,47±11,15*	19,14±9,00*/ **

АлАТ (ед/л)	17,12±11,12	27,79±16,46*	26,20±15,93*/ **	27,09±16,26*	20,55±10,02* / **
Общий билирубин (мкмоль/г мл)	9,0±2,4	13,58 ±8,16*	13,08±8,12*/ **	13,60 ±6,16*	12,66±9,47*/ **
Щелочная фосфатаза (ед/л)	55,11±12,04	97,19±29,12*	96,30±31,15*/ **	87,19±28,11*	85,21±24,0*/ **
Амилаза (г ч/л)	14,32±3.11	21,85± 8,63 *	21,46±6,21*/ **	20,85± 7,64*	18,10±6,5*/ **
ГГТП (ед/л)	18,81±10,13	37,96±26,66*	36,30±32,86*/ **	36,96±26,56*	35,70±18,42* / **
Общий холестерин (моль/л)	4,81±0.78	5,32 ±1,69*	5,30±1,12*/ **	5,32 ±1,59*	5,30±1,11*/ **
Триглицериды (моль/л)	0, 74±0,32	1,27± 0,65*	1,25±0,52*/ **	1,26± 0,53*	1,15±0,05*/ **
ЛПВП (моль/л)	0,99±0.21	1,45 ±0,40*	1,34±0,39*/ **	1,45 ±0,41*	1,28±0,45*/ **
ЛПНП (моль/л)	2,05±0,76	3,52±1,21*	3,03±0,96*/ **	3,41±1,20*	2,65±0,99*/ **
Коэффициент атерогенности	0, 21±0,11	2,65 ±1,37*	2,16±0,98*/ **	2,65 ±1,26*	1,80±1,19*/ **

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении с контролем; ** – $p < 0,05$ – при сравнении идентичных показателей после лечения между группами

В липидном спектре крови на фоне проводимого лечения определялось снижение триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП и коэффициента атерогенности в обеих группах, однако во 2-й группе в большей степени. Такая тенденция может быть связана с улучшением секреторной функции печени на фоне проводимого лечения УДХК и домперидона.

При проведении обзорного УЗИ до лечения у 5 пациентов 1-й группы и 4 пациентов 2-й группы был обнаружен жировой гепатоз. В структуре гепатоза, как правило, преобладали незначительные степени выраженности — I и II степени. На фоне лечения отмечался значительный гепатопротективный эффект у всех обследуемых пациентов: у 18% больных 2-й группы признаки жирового гепатоза не обнаруживались, у 20% пациентов 1-й группы - снижалась его степень выраженности.

Признаки дисфункции ЖП (утолщение стенок ЖП свыше 0,25 см) после 3-месячной терапии исчезали. Уменьшение размеров конкрементов за 3 месяца наблюдалось у 15 пациентов - 75% 1-й группы и у 17 пациентов - 85% 2-й группы.

При проведении динамической эхолокации у всех обследуемых пациентов до проводимого лечения наблюдался увеличенный исходный и конечный объемы ЖП, удлинённый латентный период фазы сокращения, сниженная длительность коэффициента опорожнения, что еще раз подтверждало нарушенную моторно-эвакуаторную функцию ЖП у больных с ЖКБ (табл. 3). На фоне проводимого лечения индекс сокращения ЖП достоверно увеличился в связи с уменьшением объема ЖП, увеличился коэффициент его опорожнения, уменьшилось время латентного периода во 2-й группе пациентов значительно в большей степени, нежели в 1-й, что по-видимому связано с улучшением моторно-эвакуаторной функции ЖП на фоне сочетанного применения УДХК и домперидона.

Таблица 3.

Показатели динамической эхолокации ЖП ($M \pm m$) у больных с ЖКБ в динамике лечения

Показатель	Контроль ная группа (n=10)	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Время латентного периода, мин	12,5 ± 0,5	20,0 ± 1,2 *	15±0,6 */ **	21,0 ± 1,2 *	13±0,7 */ **
Объем ЖП начальный, см³	46,0 ± 1,8	70,0 ± 2,1 *	55±1,9 */ **	69,0 ± 2,1 *	48±1,8 */ **
Коэффициент опорожнения ЖП на 60 мин, %	68,0 ± 1,2	36,0 ± 0,5 *	51,0±0,9 */ **	35,0 ± 0,5 *	60,0±1,0 */ **
Объем ЖП конечный, см³	15,0 ± 0,8	47,0 ± 1,4 *	25,0±0,1 */ **	48,0 ± 1,4 *	21,0±1,0 */ **
Индекс сокращения V макс./ V миним.	2,8 ± 0,4	0,8 ± 0,1 *	1,8±0,2 */ **	0,9 ± 0,1 *	2,1±0,3 */ **

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении с контролем; ** – $p < 0,05$ – при сравнении идентичных показателей после лечения между группами

Таким образом, применение литолитической терапии в виде УДХК у пациентов с ЖКБ патогенетически оправдано, что положительно влияет

на клиническую картину данного заболевания, уменьшая выраженность болевого и диспепсического синдромов. УДХК обладает выраженным гепатопротективным эффектом посредством улучшения секреторной функции печени и обладает литолитическим эффектом. Однако при проведении нашего исследования между группами сравнения, при сочетанном применении УДХК с блокатором дофаминовых рецепторов домперидоном, было отмечено более выраженное влияние на клиническую картину ЖКБ в виде отсутствия как болевого, диспепсического, так и астенического и солярного синдромов. Оптимизация биохимических показателей крови, размеров желчных камней, улучшение моторно-эвакуаторной функции ЖП в большей степени происходили в группе пациентов, принимающих сочетанную терапию УДХК с домперидоном. Положительные изменения липидного спектра крови позволяют ожидать снижение кардиоваскулярного риска у данной группы больных. По нашему мнению, предлагаемая усовершенствованная схема лечения пациентов с ЖКБ, увеличивает эффективность литолиза, снижает сроки проведения терапии и улучшает качество жизни у таких пациентов. Использование отечественного препарата УДХК «Укрлив» и домперидона "Домрид SR" позволило добиться положительного многонаправленного клинического эффекта при хорошей переносимости.

Выводы

1. Патогенетическим фактором образования желчных камней у больных с ЖКБ следует считать нарушения функционального состояния ЖП со снижением сократительной его способности, неэффективностью его опорожнения, увеличением латентного периода холекинетического рефлекса, снижением скорости желчеотделения.
2. У пациентов с ЖКБ на фоне применения УДХК совместно с домперидоном отмечаются более выраженные изменения клинической картины заболевания, биохимических параметров крови, уменьшение размеров конкрементов ЖП, нежели при лечении УДХК в монотерапии. Данные изменения связаны с гепатопротективным и холелитическим действием УДХК, улучшением синтетической функции печени и моторно-эвакуаторной функции ЖП при сочетанном лечении УДХК с домперидоном.
3. Сочетанное применение УДХК с домперидоном у пациентов с ЖКБ способствует более быстрому и эффективному литолизу, нежели монотерапия УДХК за счет улучшения функционального состояния ЖП.

Литература

1. A. Di Ciaula, D. Q. H. Wang, H. H. Wang, L. Bonfrate, and P. Portincasa, "Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease," *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 39, no. 2, pp. 245–264, 2010.
2. H. H. Wang, P. Portincasa, N. Mendez-Sanchez, M. Uribe, and D. Q. Wang, "Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 16, no. 12, pp. 1531–1542, 2009.
3. F. M. Konikoff, "Gallstones—approach to medical management," *MedGenMed*, vol. 5, no. 4, article 8, 2003.
4. T.G. Paumgartner, "Nonsurgical management of gallstone disease," in *Gastrointestinal and Liver Disease*, M. Feldman, L. S. Friedman, and M. H. Sleisenger, Eds., pp. 1107–1115, Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 7th edition, 2002.
5. M. Angelico, "The medical therapy of cholelithiasis. Critical reflections," *Annali Italiani di Chirurgia*, vol. 69, no. 6, pp. 709–711, 1998.
6. S. Tazuma, G. Kajiyama, T. Mizuno et al., "A combination therapy with simvastatin and ursodeoxycholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxycholic acid monotherapy," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 26, no. 4, pp. 287–291, 1998.
7. H. H. Wang, P. Portincasa, N. Mendez-Sanchez, M. Uribe, and D. Q. H. Wang, "Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones," *Gastroenterology*, vol. 134, no. 7, pp. 2101–2110, 2008.
8. M. L. Petroni, R. P. Jazrawi, P. Pazzi et al., "Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 15, no. 1, pp. 123–128, 2001.
9. R. A. Rubin, T. E. Kowalski, M. Khandelwal, and P. F. Malet, "Ursodiol for hepatobiliary disorders," *Annals of Internal Medicine*, vol. 121, no. 3, pp. 207–218, 1994.
10. Ilyas Tuncer, Mustafa Harman, Yasar Colak. Effect of Ursodeoxycholic Acid Alone and Ursodeoxycholic Acid Plus Domperidone on Radiolucent Gallstones and Gallbladder Contractility in Humans, *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2012.
11. H. Kilbinger and T. R. Weihrauch, "Drugs increasing gastrointestinal motility," *Pharmacology*, vol. 25, no. 2, pp. 61–72, 1982.
12. E. Tankurt, S. Apaydin, E. Ellidokuz et al., "The prokinetic effect of domperidone in gallbladder - not upon dopaminergic receptors," *Pharmacological Research*, vol. 34, no. 3-4, pp. 153–156, 1996.
13. M. C. Champion, M. Hartnett, and M. Yen, "Domperidone, a new dopamine antagonist," *Canadian Medical Association Journal*, vol. 135, no. 5, pp. 457–461, 1986.

Резюме

Сочетанное применение урсодезоксихолевой кислоты и домперидона у пациентов с холелитиазом

Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.

В статье определены патогенетические механизмы образования желчных камней у пациентов с ЖКБ в виде дисфункциональных нарушений желчного пузыря. Предложен комплексный метод лечения данных пациентов с применением урсодезоксихолевой кислоты и домперидона, способный нивелировать клинические проявления желчекаменной болезни, обладающий гепатопротективным и холелитическим свойством, улучшающий моторно-эвакуаторные свойства желчного пузыря.

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, желчный пузырь, урсодезоксихолевая кислота, домперидон.

Резюме

Поєднане застосування урсодезоксихолевої кислоти та домперидону у пацієнтів з холелітіазом

Журавльова Л.В., Кривоносова О.М.

В статті визначені патогенетичні механізми утворення жовчних каменів у пацієнтів с ЖКХ у вигляді дисфункціональних порушень жовчного міхура. Запропоновано комплексний метод лікування даних пацієнтів із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти і домперидону, спроможний нівелювати клінічні прояви жовчокам'яної хвороби, здатний здійснювати гепатопротективну і холелітичну дію, покращувати моторно-евакуаторні властивості жовчного міхура.

Ключові слова: жовчокам'яна хвороба, жовчний міхур, урсодезоксихолева кислота, домперидон.

Summary

The combined usage of ursodeoxycholic acid and domperidone in patients with cholelithiasis

Zhuravlyova, L. V., Krivonosova E. M.

The article presents the pathogenetical mechanisms of the formation of gallstones in patients with gallstone disease in the form of dysfunctional disorders of the gall bladder. A combined treatment of these patients with the usage of ursodeoxycholic acid and domperidone was contributed to the reduction of the clinical manifestations of gallstone disease. It has hepatoprotective properties and improved motor-evacuation properties of the biliary system.

Key words: gallstone disease, gallbladder, ursodeoxycholic acid, domperidone.