

УДК 616.33-002:612.8:615.243

О.В. Ігнашук,
В.К. Сєркова

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ НООФЕНОМ НА СТАН АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
кафедра внутрішньої медицини №1
(зав. – д. мед. н., проф. М.А. Станіславчук)

Ключові слова:

гастроєзофагеальна рефлюксна
хвороба, автономна нервова
система, лікування, ноофен

Key words: gastroesophageal
reflux disease, autonomic nervous
system, treatment, noophen

Резюме. Стандартная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) не предусматривает влияние на вегетативный дисбаланс. С целью коррекции таких нарушений нами предложено ввести в схему лечения пациентов с ГЭРБ гидрохлорид бета-фенил-гамма-аминомасляную кислоту - фенибут (Ноофен®, Olain Farma, Латвия) в дозе 250 мг трижды в сутки. Установлено, что применение фенибута в комплексной терапии ГЭРБ обеспечивает эффективную нормализацию показателей функционального состояния автономной нервной системы, способствует гармонизации взаимодействия симпатической и парасимпатической нервной системы, восстанавливает вегетативный баланс.

Summary. Standard therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD) does not envisage the impact on the vegetative disbalance. In order to correct such violations we suggest including hydrochloride beta-phenyl-gamma-aminobutyric acid - phenibut (Noofen®, Olain Farma, Latvia) in the dose of 250 mg three times a day into the treatment scheme of patients with GERD. The use of phenibut in the treatment of GERD provides effective normalization of the functional state of the autonomic nervous system, promotes harmonization of interaction of sympathetic and parasympathic nervous system, restores autonomic balance.

Протягом останніх десятиріч поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) значно зросла [12, 13] і у 2000-х роках вийшла на перше місце за темпами зростання серед інших захворювань органів травлення. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед дорослого населення становить до 40-50%, особливо в США, Європі [8, 9, 15].

Захворювання на ГЕРХ спричиняє суттєвий вплив на стан усього організму. Виражена неприємна суб'єктивна симптоматика (біль, печія, відрижка, відчуття кислого та гіркого у роті тощо), необхідність дотримуватися певних обмежень у дієті, потреба у регулярному прийомі антацидних препаратів тощо призводить до змін звичної активності людини, формування специфічного фізикального і психологічного патерну хвороби, що в свою чергу призводить до суттєвого погіршення адаптаційних можливостей організму [7, 11, 17]. ГЕРХ спричиняє суттєве зниження якості життя, накладаючи обмеження на доступний людині спектр діяльності та способів життя, що може призвести до формування стійкого патологічного стану, закріплення та хронізації негативних змін, а також спричинити

розвиток хворобливих психологічних реакцій, зокрема, іпохондричних фіксацій, тривожних та невротичних розладів [17]. З урахуванням значної питомої ваги серед хворих осіб працездатного віку (в тому числі молодого), проблема погіршення якості життя при ГЕРХ являє собою не лише клінічну, а й серйозну соціальну проблему.

Лікування ГЕРХ також залишається надзвичайно актуальною і досі не вирішеною проблемою [18]. Існуючі схеми дозволяють лише усунути симптоми захворювання на час приймання медикаментозної терапії [10, 16]. Для досягнення ж тривалого ефекту необхідний цілий комплекс заходів, який включає усунення факторів ризику, корекцію способу життя та харчових звичок тощо; однак навіть у комплексі це не гарантує стійкої ремісії.

Надзвичайно важливим компонентом відновлення загального стану організму є нормалізація вегетативного балансу [2]. Роль автономної нервової системи в забезпеченні регуляції процесів життєдіяльності є надзвичайно важливою, і стабілізація вегетативних показників має першочергове значення для повноцінного відновлення

функціональної активності організму [1]. Водночас, традиційна схема терапії при ГЕРХ передбачає лише непрямий, опосередкований вплив на стан автономної нервової системи через відновлення нормальної діяльності органів травлення та забезпечення їх повноцінного функціонування.

Дослідження показали, що в схеми лікування ГЕРХ слід включати препарати, що впливають на порушення вегетативного балансу [3, 5]. Різні дослідники, коригуючи вегето-судинну дистонію, визначили високу ефективність цизаприду в лікуванні таких пацієнтів. Препарат не тільки призводив до нормалізації стану автономної нервової системи, а й сприяв швидкому покращенню клінічного стану хворих дітей [3]. Запропоновано також включати в схеми лікування хворих з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки флуренізид, як препарат для покращення показників варіабельності серцевого ритму і нормалізації вегетативного гомеостазу [1].

Перспективним новим напрямком у лікуванні ГЕРХ є використання препаратів, що впливають на нервово-м'язову передачу. До них належить препарат баклофен, агоніст гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), що є міорелаксантом центральної дії [14]. Препарат спрямований зменшити число спонтанних релаксацій НСС. Дослідження показали, що активація системи ГАМК, під впливом баклофену, пригнічує транзиторні розслаблення НСС, зменшуючи епізоди шлунково-стравохідного рефлюксу. Препарат добре продемонстрував себе в дослідженнях, проте такий суттєвий побічний ефект його, як розслаблення скелетних м'язів, що створює суттєвий дискомфорт для пацієнтів, не дає змоги широко його використовувати у клінічній практиці [14].

Позитивні результати по впливу на вегетативні порушення у хворих із серцево-судинною патологією продемонструвало застосування препарату ноофен (гідрохлорид бета-феніл-гамма-аміномасляної кислоти – фенібут). Вегето-судинні порушення характеризуються великою кількістю суб'єктивної симптоматики, такої як емоційні розлади, вегетативні прояви, внутрішнє напруження, тривога тощо. Препарат ноофен, володіючи протитривожною, ноотропною, транквілізуючою, вегетостабілізуючою дією, покращує стан пацієнтів, тим самим покращуючи якість життя [4]. Практична відсутність побічних ефектів, особливо притаманих міорелаксантам центральної дії та транквілізуючим лікарським засобам, робить ноофен безпечним у використанні при лікуванні вегетативних розладів у хворих з різною патологією внутрішніх органів,

у тому числі у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.

Метою нашого дослідження було порівняння ефективності різних схем лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і вивчення впливу ноофену на клінічний перебіг та стан автономної нервової системи у пацієнтів з ГЕРХ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 122 пацієнти з ГЕРХ, 61 чоловік та 61 жінка (50 % та 50 % від загальної кількості обстежених пацієнтів). Середній вік обстежених склав 39,8 року; мінімальний – 17 років, максимальний – 70 років. Контрольна група складалася з 80 осіб. Хворі контрольної групи одержували лікування за традиційною схемою відповідно до наказу МОЗ України №271 від 13.06.2005 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія"». Зазначена схема включала призначення дієти (стіл № 1 за Певзнером) та медикаментозне лікування: інгібітори протонної помпи, антацидні препарати, прокінетичні препарати.

Основна група лікування складалася з осіб, яким до зазначеної вище схеми лікування додавали гідрохлорид бета-феніл-гамма-аміномасляної кислоти – фенібут (Ноофен®, Olain Farma, Латвія) у дозі 250 мг тричі на добу.

Діагноз захворювання був верифікований за допомогою клінічного обстеження хворих, проведення діагностичної ендоскопії стравоходу та шлунку. Стан автономної нервової системи вивчався за допомогою комплексу клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Для оцінки вегетативних змін нервової системи використовувалися опитувальник А.М. Вейна, який заповнювався пацієнтом, схема дослідження для виявлення ознак вегетативної дисфункції за А.М. Вейном, яка містить у собі дані опитування, клінічного, лабораторного та інструментального обстеження, що дозволяє визначити перевагу симпатичного чи парасимпатичного тону в вегетативному гомеостазі та визначенні варіабельності серцевого ритму.

Для дослідження показників ВРС у стані спокою хворим проводилась 5-хвилинна реєстрація пульсограми. Вивчення показників серцевого ритму проводилось згідно з рекомендаціями ESC і NASPE (European Society of Cardiology і The North American Society of Pacing and Electrophysiology) з використанням реєстратора та комп'ютерного програмного забезпечення (Кардіоспектр) виробництва АТ «Сольвейг» (Київ, Україна). Загальними показниками, які характеризували загальну потужність, є SDNN (стандартне

відхилення NN інтервалу, мс), RMSSD (квадратний корінь суми квадратів різниць тривалості сусідніх інтервалів NN, мс), pNN50% (% сусідніх NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 %, %). RMSSD, pNN50% та HF (потужність у діапазоні дуже високих частот (0,15-0,4 Гц), мс²) характеризують височастотні складові і відображають стан парасимпатичної ланки, LF (потужність у діапазоні низьких частот (0,04-0,15) Гц), мс²) визначає стан симпатичної нервової системи, LF/HF (відношення LF до HF) – показник вегетативного балансу.

Обстеження хворих для визначення динаміки основних проявів ГЕРХ проводилося двічі, при первинному обстеженні та через 4 тижні після початку лікування, шляхом клінічної бесіди та анкетування за формою, аналогічною тій, що використовувалася під час первинного обстеження.

Міжгруповий та внутрішньогруповий статистичний аналіз з метою виявлення розбіжностей для кількісних ознак з нормальним або наближеним до нормального розподілом проводився за допомогою параметричного t-критерію Стюдента (включаючи обчислення t-критерію Стюдента з роздільними оцінками дисперсій у порівнюваних групах та обчислення критерію Левена для виключення фактору нерівності дисперсій розподілу ознак) на персональному комп'ютері за допомогою офісного пакету Microsoft Excel та пакету прикладних програм Statistica (StatSoft Inc., США) [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За формами захворювання обстежені розподілилися таким чином: в основній групі було 26 хворих на ГЕРХ без езофагіту та 16 хворих на ерозивний езофагіт ступеня А, в контрольній – 59 хворих на ГЕРХ без езофагіту та 21 хворий на ерозивний езофагіт ступеня А.

До початку лікування статистично значущих розбіжностей у розподілі обстежених за функціональним станом автономної нервової системи між хворими основної та контрольної групи не виявлено. Показники варіабельності серцевого ритму до початку лікування в основній та контрольній групі були практично ідентичними. Це давало можливість у подальшому використовувати їх для порівняння із забезпеченням належного рівня статистичної значущості.

Сучасна схема медикаментозної терапії ГЕРХ передбачає потужний лікувальний вплив на прояви захворювання. Препарати, що застосовуються у клінічній практиці, мають високу ефективність по відношенню до основних

симптомів ГЕРХ і призводять до очевидної позитивної динаміки.

Так, лікування протягом 4 тижнів призвело до повної редукції симптоматики у переважній більшості хворих, зокрема: болю, печії, здуття живота, відчуття важкості в підребер'ї, проносів та кашлю – у 97,5 % обстежених; відрижки, нудоти, важкості в епігастрії та болю у серці – у 96,7 % обстежених; відчуття гіркоти у роті, поганого апетиту, закрепів, відчуття клубка у горлі та серцебиття – у 98,4 % обстежених; зригування їжі, болі при ковтанні, болі при проходженні їжі стравоходом – у 99,2 % обстежених.

Таким чином, сучасна терапія гастроезофагеальної рефлюксної хвороби забезпечує надзвичайно високі рівні ефективності. Водночас, навіть за умови індивідуального підбору лікувальних заходів, серед хворих, які отримували терапію, були наявні резистентні до лікування, у яких прояви захворювання збереглися після 4-тижневого лікування.

Для оцінки клінічної ефективності фенібуту щодо нормалізації вегетативного балансу нами було досліджено особливості функціонального стану автономної нервової системи у хворих, які отримували лікування за традиційною схемою, та хворих, які отримували лікування за запропонованою нами схемою.

Результати дослідження дозволили встановити, що додавання фенібуту до комплексу лікувальних заходів при ГЕРХ дозволяє суттєво покращити показники функціонального стану автономної нервової системи.

Якщо до початку лікування в основній та контрольній групах спостерігався практично однаковий розподіл пацієнтів за домінуванням того чи іншого відділу автономної нервової системи: приблизно у половини хворих баланс симпатичного та парасимпатичного відділів відповідав ейтонії, і у рівній кількості пацієнтів виявлялися ознаки парасимпатикотонії або симпатикотонії, то після 4 тижнів лікування фенібуту стали очевидними суттєві розбіжності у вегетативному балансі хворих основної та контрольної груп. Так, у групі хворих, які отримували лікування за традиційною схемою, істотних змін у вегетативному балансі не відбулося. Хоча під впливом терапії питома вага хворих, у яких спостерігалася нормалізація вегетативного балансу, збільшилася з 47,4 % до 62,5 %, а питома вага хворих, у яких виявлено ознаки парасимпатикотонії та симпатикотонії, зменшилась відповідно з 23,8 % до 17,5 % та з 28,8 % до

20,0%, однак ці розбіжності виявилися статистично незначущими.

Натомість серед хворих, які отримували фенібут, позитивні зміни у вегетативному балансі було очевидними. Так, питома вага хворих з ейтонією під впливом лікування зросла з 57,2% до 85,8%, а питома вага хворих з парасимпатикотонією та симпатикотонією зменшилася з 21,4% до 7,1% у кожній з цих груп. Виявлені розбіжності виявилися статистично значущими з високим рівнем вірогідності ($p < 0,01$).

Виявлені позитивні зміни у вегетативному балансі під впливом лікування фенібуту знай-

шли підтвердження при дослідженні особливостей варіабельності серцевого ритму.

Аналіз основних показників варіабельності серцевого ритму у хворих, які отримували лікування за традиційною схемою (табл.), не виявив значущих розбіжностей у змінах жодного з показників ВСР. Хоча під впливом лікування спостерігалася певне покращення показників, зокрема, зниження ЧСС, зростання показників SDNN, RMSSD, зміщення балансу високочастотної та низькочастотної складової спектру у бік більш гармонійної взаємодії, однак ці розбіжності виявилися статистично незначущими.

Динаміка показників ВСР під впливом різних варіантів терапії ($M \pm m$)

Показник	Лікування за традиційною схемою n=80		Лікування за запропонованою схемою n=42	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
SDNN, мс	101,1±22,39	102,85±21,95	101,88±21,093	109,62±12,29*
RMSSD, мс	57,81±10,91	58,68±11,08	56,57±10,56	60,88±8,36*
pNN50, %	17,67±7,17	17,53±6,4	16,66±6,81	19,24±4,62*
LF, мс ²	1060,11±138,67	1060,78±202,72	1060,93±147,45	1009,36±62,94*
HF, мс ²	626,2±214,99	642,05±210,24	632,79±179,08	698,31±94,11*
LF/HF	1,95±0,83	1,88±0,77	1,84±0,659	1,47±0,22**

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Натомість хворі, які отримували додаткове лікування фенібуту, демонстрували значущі позитивні зміни варіабельності серцевого ритму майже за всіма показниками (табл. 1). Так, середній показник SDNN збільшився зі 101,88 мс до 109,62 мс, RMSSD – з 56,57 мс до 60,88 мс, pNN50 – з 16,66 мс до 19,24 мс. Середній показник симпатовагального індексу змістився з 1,84 до 1,47. Зазначені зміни підтверджують дані клінічного обстеження щодо поступового зміщення вегетативного балансу під впливом лікування фенібуту у бік ейтонії. Усі описані розбіжності між відповідними показниками до і після лікування мали статистично значущий характер.

ВИСНОВКИ

1. Застосування фенібуту в комплексній терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

забезпечує ефективну нормалізацію показників функціонального стану автономної нервової системи, сприяє гармонізації взаємодії її симпатичного та парасимпатичного відділів, забезпечує відновлення вегетативного балансу.

2. Вивчення впливу фенібуту на стан пацієнтів з ГЕРХ має перспективне значення в лікуванні пацієнтів з рефрактерними формами ГЕРХ, ГЕРХ, що супроводжується значними порушеннями вегетативного гомеостазу, та/чи з значними іпохондричними, тривожними розладами, зі значно погіршеною якістю життя. Відсутність побічних ефектів значно розширює коло пацієнтів, яким можна призначати терапію фенібуту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамович О.О. Особливості стану вегетативної нервової системи в осіб з Нр (+) виразковою

хворобою за результатами дослідження варіабельності серцевого ритму та її зміни під впливом ком-

плексного лікування з використанням флуренізиду AML XII / О.О. Абрагамович, Я.Л. Лещук // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2007. – № 1–2. – С. 59–63.

2. Дудников Э.В. Роль вегетативной нервной системы в патологии желудочно-кишечного тракта / Э.В. Дудников, С.Х. Домбаян // *Южно-рос. мед. журнал*. – 2001. – № 5–6. – С. 5.

3. Кішко Н.Ю. Корекція порушень вегетативного гомеостазу у дітей з гастроєзофагеальним рефлюксом / Н.Ю. Кішко // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2003. – № 4. – С. 17–20.

4. Кузьмина Н.В. Вегетативные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью: диагностика и медикаментозная коррекция (1911) / Н.В. Кузьмина, В. К.Серкова // *Укр. терапевтический журнал*. – 2009. – № 2 (70). – С. 37–39.

5. Николаева О.В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О.В. Николаева, Осам С.А. Саламех // *Врачебная практика*. – 2002. – № 2. – С. 95–98.

6. Реброва О.Ю. Руководство-пакет прикладных программ Statistika 6.0. – М.: Синергия, 2003. – 68с.

7. Степанов Ю.М. Перспективы усовершенствования терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.М. Степанов, Мохаммед Арби, И. Я. Будзак // *Сучасна гастроентерологія*. – 2008. – № 1 (39). – С. 87–92.

8. Успенский Ю.П. Патогенетические основы дифференцированной тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2010. – № 1 (51). – С. 93–101.

9. Фадеенко Г.Д. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г.Д. Фадеенко, И.Э. Кушнир, М.О. Бабак // *Сучасна гастроентерологія*. – 2008. – № 5 (43). – С. 12–16.

10. Черноусов А. Ф. Рефлюкс-эзофагит у больных

с коротким пищеводом / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Ф.П. Ветшев // *Хирургия*. – 2008. – № 8. – С. 24–31.

11. Becher A. Mortality associated with gastroesophageal reflux disease and its non-malignant complications: a systematic review / A. Becher, H.B. El-Serag // *Scandinav. J. Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 43, N 6. – P. 645–653.

12. Dent J. From 1906 to 2006 – a century of major evolution of understanding of gastro-oesophageal reflux / J. Dent // *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. – 2006. – Vol. 24, Suppl. 9. – P. 1269–1281.

13. El-Serag H. B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review / H.B. El-Serag // *Clinical Gastroenterology Hepatology*. – 2007. – Vol. 5. – P. 17–26.

14. Hershcovici T. Management of Gastroesophageal Reflux Disease that does not Respond Well to Proton Pump Inhibitors / T. Hershcovici, R. Fass // *Curr. Opin. Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 26, N 4. – P. 367–378.

15. Kahrilas P. J. Gastroesophageal Reflux Disease / P. J. Kahrilas // *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 1700–7.

16. Mcquaid K.R. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний / K.R. Mcquaid, L. Laine // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 184–192.

17. Mizyed I. Gastro-oesophageal Reflux Disease and Psychological Comorbidity / I. Mizyed, S. S. Fass, R. Fass // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2009. – Vol. 29, N 4. – P. 351–358.

18. Pace F. The lessons learned from randomized clinical trials of GERD / F. Pace, A. Sonnenberg, Porro G. Bianchi // *Digestive Liver Disease*. – 2007. – Vol. 39, N 11. – P. 993–100.

