

Фармакологічна модуляція холецистокінетичної дії води «Нафтуса»

В клинико-физиологических исследованиях с использованием холецистоультрасонографии показано, что наиболее ощутимо усиливают стимулирующее действие воды «Нафтуса» на постпрандиальное сокращение желчного пузыря при его гипокинезии α -адреноблокаторы и гастропептин, а самыми эффективными фармаконами, тормозящими стимуляцию водой гипер- или нормокинетической постпрандиальной реакции пузыря можно считать H_2 -блокаторы и платифилин.

Вступ

У ряді попередніх досліджень, у тому числі з нашою участю, встановлено, що лікувальна вода «Нафтуса» при одноразовому вживанні здатна викликати незначне та нетривале скорочення жовчного міхура, а також помірно збільшувати його скоротливу реакцію на наступний харчовий подразник [1-4, 6-8]. Тому залишається актуальним пошук способів як посилити холецистокінетичну дію «Нафтусі» у випадках гіпокінезії жовчного міхура, а також як і послабити її - при гіперкінезії, тобто модуляції ефектів води. Такими модуляторами можуть бути, зокрема, фармакологічні препарати з вегетотропною дією. Мета нашої роботи - порівняльне вивчення модулюючої дії деяких фармаконів на холецистокінетичні ефекти води «Нафтуса» за умов гіпо-, нормо- та гіперкінезії жовчного міхура.

Методика

Обстежено 98 чоловіків і 65 жінок (клініко-фізіологічні спостереження) віком від 22 до 45 років, котрі перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в санаторії «Дніпро» курорту Трускавець. Основним захворюванням у них був уролітіаз або сечовий діатез, у 61 людини в якості супутньої патології методом фіброгастродуоденоскопії виявлено гастродуоденіт. За даними ультразвукової томографії (ультрасонографії), яку проводили ехокамерою «Брюль і К'єр», конкременти та ознаки запалення жовчовивідних шляхів були відсутні. Об'єм міхура визначали згідно з існуючими рекомендаціями [5, 10], його скоротливу функцію - за ступенем зменшення об'єму після вживання стандартного холекінетика - 2 сирих яєчних жовтка, приймаючи за норму скорочення на 90-й хвилині до 25-43 % від початкового об'єму (натщесерце) [5], що узгоджується з даними останніх досліджень [9, 10].

Обстеження проведено за єдиною схемою: за першу добу оцінювали постпрандіальну реакцію міхура за його скороченням на 90-й хвилині після прийому 2 жовтків, за другу - вплив на неї фармакону, прийнятого *per os* за 10 хв до вживання жовтків, за третю - вплив попереднього (за 30 хв до вживання жовтків) прийому фармакону з водою «Нафтуса», за четверту - вплив попереднього прийому лише «Нафтусі».

Використані наступні фармакопрепарати: α -адреноблокатори - фен-толамін (25 мг), піроксан (15 мг), метилергометрин (0,2 мг); β -адреноблокатори - обзидан (20 мг) і тразикор (20 мг); N-холінолітик бензогексоній (100 мг); M-холінолітики платифілін (4 мг) і гастропепін (25 мг); блокатори H_2 -рецепторів гістаміну ранітидин (150 мг) і квамател (20 мг). Кількісною характеристикою впливу того чи іншого фармакону на ефекти води «Нафтуса», вжитої *per se* чи в поєднанні з жовтками, служило співвідношення відносних об'ємів міхура через 30 хв після вживання води і через 90 хв після вживання жовтків. Останнє назване нами фармакобальнеохолестокінетичним індексом (ФБХЦКІ). Дію фармакону *per se* на постпрандіальне скорочення оцінювали за фармакохолестокінетичним індексом (ФХЦКІ).

Статистичну обробку цифрового матеріалу проведено за допомогою мікрокалькулятора «Електроніка МК-61» з використанням пакету прикладних програм. Вірогідність змін і відмінностей між групами оцінювали за критерієм *t* Ст'юдента і *U* Вілкоксона-Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Виявлено, що за умов гіпокінезії ефект обох представників H_2 -блокаторів - ранітидину та квамателу - вірогідно не відрізнялися між собою, а тому значення їх показників при статистичній обробці були об'єднані (табл. 1). Ці фармакони вже через 10 хв після їх прийому викликають досить істотне до $61,0 \% \pm 7,7 \%$ від базального об'єму скорочення міхура, проте холекінетичну реакцію його на наступний прийом жовтків, навпаки, дещо послаблюють. З іншого боку, скоротлива реакція міхура на вживання води «Нафтуса» разом з тим чи іншим H_2 -блокатором проявляє лише тенденцію до посилення. Постпрандіальне скорочення за даних умов теж дещо посилювалось, але не вірогідно. Отже, вживання разом з водою «Нафтуса» H_2 -блокаторів закономірно не впливає на скоротливу реакцію як на саму воду, так і на вжитий через 30 хв харчовий подразник.

Обидва неселективні β -адреноблокатори - тразикор та обзидан - теж діяли подібно, що дозволило об'єднати значення їх показників. Як і фармакони з попередньої серії, вони при застосуванні *per se* викликали скорочення міхура до $69,2 \% \pm 6,4 \%$, але при цьому суттєво посилювали його постпрандіальну реакцію (на 40 %). Бальнеоефект «Нафтусі» на міхур при прийомі її разом з препаратами вірогідно послаблювався на 18 %, водночас реакція на наступне вживання

Таблиця 1. Фармакологічна модуляція холекінетики за умов гіпокінезії

Варіант досліду	Об'єм міхура				Фармако- холеци- стокінети- чний індекс	Фармако- бальнеохо- леци- стокінети- чний індекс
	через 30 хв після прий- ому «Наф- тусі» з фармако- ном	через 90 хв після вжи- вання 2 жовтків	через 90 хв після вжи- вання 2 жовтків, якому пе- редував прийом фармакону	через 90 хв після вжи- вання 2 жовтків, якому пе- редував прийом фармакону разом з «Нафтусею»		
Вживання во- ди «Нафтуся» (контроль, n=12)	74,1±3,2	61,0±3,1	-	47,0±5,2	-	0,77±0,06**
Введення						
Н ₂ -блока- торів (n=7)	67,2±4,0	61,3±4,8	70,0±8,0	45,1±6,4	1,15±0,13	0,74±0,10*
β-адреноб- локаторів (n=6)	87,0±2,9**	55,2±3,1	33,2±6,3	36,1±4,8	0,60±0,11	0,65±0,09**
бензогек- сонію (n=6)	57,1±3,6**	49,9±3,8*	35,1±4,0	28,1±5,2*	0,71±0,08*	0,57±0,10**
гастро- цепіну (n=6)	81,0±2,3	57,0±1,4	38,2±5,4	29,1±4,9*	0,67±0,11*	0,50±0,12**
α-адреноб- локаторів (n=18)	71,2±3,7	61,0±2,2	38,3±2,9	35,0±2,6*	0,62±0,05*	0,57±0,04***

Примітка. Тут і в табл. 2 і 3 фармакохолецистокінетичний індекс через 90 хв після вживання 2 жовтків становив 1, *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001.

жовтків проявляла тенденцію до посилення. Отже, основна мета застосування препаратів - істотне посилення стимулюючого ефекту води «Нафтуся» на постпрандіальне скорочення гіпокінетичного міхура - не була досягнута.

Блокатор N-холінергічних рецепторів бензогексоній *per se* викликав розширення міхура на 17 %, а його постпрандіальну реакцію збільшував на 29 %. При вживанні його разом з «Нафтусею» скоротлива реакція міхура на неї збільшувалася на 23 %. Постпрандіальне скорочення за цих умов виявилось вірогідно більшим порівняно з ефектом самої води.

Селективний M₁-холінолітик гастрोцепін діяв подібно до бензогексонію, а саме: зумовлював початкове розширення міхура на 26 % поряд зі збільшенням його постпрандіальної реакції на 33 %. При прийомі гастрोцепіну разом з водою «Нафтуся» скорочення міхура на

воду не змінювалося, а на харчовий подразник вірогідно збільшувалося. Отже, гастропепін, як і бензогексоній, посилює холецистокінетичний ефект води «Нафтуся» під час гіпокінезії.

Неселективні α -адреноблокатори - метилергометрин, фентоламін і піроксан - не відрізнялися істотно між собою за холецистокінетичними ефектами, що знову стало підставою для їх спільної статистичної обробки. Встановлено, що через 10 хв після їх прийому об'єм міхура закономірно не змінювався, становлячи $99,1 \% \pm 7,0 \%$ від базального. Проте реакція на наступне вживання жовтків збільшувалася у всіх обстежених у середньому на 38% . При цьому скоротлива функція міхура в 29% випадків залишалася зниженою, у 53% - нормалізувалася, а у 18% гіпокінезія трансформувалася в гіперкінезію. У контрольній серії дослідження вживання води «Нафтуся» за 30 хв до прийому жовтків збільшувало скоротливу реакцію на них міхура у 92% осіб, у середньому для серії - на 23% , при цьому в половині випадків досягалася нормалізація функції, а у решти 50% обстежених вона залишалася зниженою. Поєднаний прийом α -блокаторів і води «Нафтуся», не впливаючи істотно на бальнеореакцію на воду, збільшував її стимулюючий ефект на постпрандіальну реакцію з 23 до 43% . При цьому скоротлива функція міхура залишалася ще зниженою лише у 22% обстежених, цілком нормалізувалася - у 56% , а ще у 22% - констатовано трансформацію гіпокінезії в гіперкінезію.

За умов гіперкінезії (табл. 2) гастропепін через 10 хв після прийому закономірно не змінював об'єм міхура, проте послаблював до рівня нормокінезії його скоротливу реакцію на жовтки. Ще більшою мірою цей фармакон послаблював скоротливу реакцію міхура на прийом води «Нафтуся» - на 46% . При вживанні гастропепіну разом з «Нафтусею» він лише відвертав стимулюючий ефект останньої на постпрандіальну реакцію, тобто далі обтяжувалося гіперкінезія, але не більше. Іншими словами, бажаного гальмування до норми не було досягнуто. α -адреноблокатори, як і гастропепін, *per se* не впливали на об'єм міхура, котрий становив $109,9 \% \pm 7,8 \%$ від базального, значно при цьому послаблюючи постпрандіальну реакцію. При вживанні препаратів разом з «Нафтусею» бальнеореакція на неї зменшувалася на 24% . За цих умов постпрандіальне скорочення виявилось навіть дещо меншим, ніж на дію самих жовтків, але невірогідно, тобто можна констатувати лише факт відвертання обтяжуючого гіперкінезію стимулюючого холецистокінетичного ефекту води, як і в попередній серії, але без нормалізації моторики. β -адреноблокатори, не змінюючи базального об'єму міхура, ще більшою мірою, ніж попередні фармакони, послаблювали його скорочення на вплив жовтків, при цьому гіперкінезія трансформувалася в гіпокінезію. За умов сумісного вживання препаратів і води «Нафтуся» бальнеореакція практично не змінювалася, водночас наступна постпрандіальна реакція гальмувалася настільки, що не лише відверталася обтяження водою гіперкінезії, а

Таблиця 2. Фармакологічна модуляція холекінетики за умов гіперкінезії

Варіант досліду	Об'єм міхура				Фармако- холеци- стокінети- чний індекс	Фармако- бальнеохо- леци- стокінети- чний індекс
	через 30 хв після прий- ому «Наф- тусі» з фармако- ном	через 90 хв після вжи- вання 2 жовтків	через 90 хв після вжи- вання 2 жовтків, якому пе- редував прийом фармакону	через 90 хв після вжи- вання 2 жовтків, якому пе- редував прийом фармакону разом з «Нафтусею»		
Вживання во- ди «Нафтуся» (контроль, n=13)	63,2±3,3	19,1±1,1	-	12,5±1,7	-	0,69±0,05***
Введення						
гастро- цепіну (n=6)	92,1±5,0*	21,1±2,0	35,5±5,0	22,3±5,4	1,69±0,30*	1,02±0,15
α -адреноб- локаторів (n=7)	78,0±4,0*	21,3±1,0	42,5±3,1	23,5±1,5	2,02±0,15**	1,12±0,07
β -адреноб- локаторів (n=6)	60,2±4,3	24,1±0,3*	73,0±2,3	33,4±3,8	3,04±0,10**	1,35±0,15*
H ₂ -блока- торів (n=6)	62,0±5,5	19,0±2,4	33,1±3,0	33,5±6,4	1,76±0,24*	1,73±0,30*
пла- тифіліну (n=16)	74,4±4,3	16,3±1,2	27,2±2,3	25,3±4,0	1,69±0,14**	1,56±0,25*

й наступала нормалізація моторики. H₂-блокатори модифікували холецистокінетичний ефект води «Нафтуся» ще більше, ніж β -адреноблокатори. При цьому самі собою ці фармакони послаблювали гіперкінетичну постпрандіальну реакцію до рівня норми, а при вживанні разом з «Нафтусею», не впливаючи на її бальнеоефект, теж зумовлювали нормальне скорочення міхура на наступний прийом жовтків. Іншими словами, в двох останніх серіях досягнуто подвійного сприятливого ефекту: комбінований прийом фармаконів і «Нафтусі», по-перше, відвертав обтяжуючу гіперкінезію стимулюючу дію води, а, по-друге, при цьому гіперкінетична постпрандіальна реакція гальмувалася до рівня нормокінетичної. Блокатор M-холінорецепторів платифілін застосовувався в осіб з дещо вираженішою гіперкінезією, ніж у попередніх серіях. Виявлено, що *per se* він збільшував базальний об'єм міхура через 10 хв після прийому на 15,0 % $\pm$ 3,5 %, а скоротлива реакція міхура на наступний прийом жовтків істотно послаблювалася. При цьому у половини обстежених гіперкінезія зберігалася, зменшивши свою вираженість, а у другої половини на-

Таблиця 3. Корекція моторно-евакуаторної функції жовчного міхура фармакопрепаратами за умов нормокінезії

Варіант досліджу	Об'єм міхура				Фармакохоло-леци-стокінетич-ний індекс	Фармако-бальнеохо-леци-стокінетич-ний індекс
	через 30 хв після прийому «Нафтусі» з фармаконом	через 90 хв після вживання 2 жовтків	через 90 хв після вживання 2 жовтків, якому передував прийом фармакону	через 90 хв після вживання 2 жовтків, якому передував прийом фармакону разом з «Нафтусею»		
Вживання води «Нафтуса» (контроль, n=17)	70,0±2,1	35,4±1,2	-	32,5±1,7	-	0,91±0,05
Введення Н ₂ -блокаторів (n=6)	76,0±9,9	30,3±0,4*	39,0±5,2	42,4±9,9	1,30±0,17	1,40±0,33
α-адреноблокаторів (n=6)	87,7±1,3***	29,2±1,5*	27,3±4,7	31,3±4,2	0,91±0,16	1,08±0,14
β-адреноблокаторів (n=7)	110,0±15,0	31,1±2,3	34,2±7,5	25,2±2,8	1,11±0,24	0,82±0,09*
бензогексонію (n=6)	73,1±6,1	34,4±2,6	32,3±1,7	34,0±3,6	0,93±0,05	0,99±0,11
гастроцепіну (n=6)	88,9±5,0*	34,5±3,5	23,0±0,08*	23,5±3,0*	0,68±0,08*	0,69±0,09*
платифіліну (n=6)	140,1±18,0***	31,4±1,5	65,5±2,5	77,9±1,1	2,10±0,08***	2,48±0,03***

ступала нормалізація скоротливої функції. Аналогічні наслідки дало сумісне вживання платифіліну та «Нафтусі»: у однієї половини обстежених вираженість гіперкінезії змінювалася з $16,9 \pm 2,1$ до $21,2 \% \pm 0,5 \%$, а у іншої - з $15,3 \pm 2,0$ до $28,7 \% \pm 1,2 \%$, тобто до нижньої межі норми, в той час як «Нафтуса» при самостійному вживанні послаблювала скорочення об'єму міхура до $12,5 \% \pm 1,7 \%$ від початкового.

Аналіз результатів модулюючого впливу фармаконів на холекінетику за умов її нормокінезії, відображених у табл. 3, свідчить, що характер цього впливу збігається з таким за умов гіпокінезії при застосуванні бензогексонію, гастропініну та β-адреноблокаторів, і гіперкінезії - при застосуванні платифіліну, α-адреноблокаторів і Н₂-блокаторів.

На основі одержаних результатів проведено ранжування препаратів за ступенем їх модулюючої дії на холецистокінетичні ефекти води «Нафтуса», виразом якої вважали значення ФБХЦКІ. Виявилося, що найвідчутніше посилюють стимулюючу дію води «Нафтуса» на постпрандіальне скорочення міхура при його гіпокінезії α -адреноблокатори та гастропепін, а найефективнішими фармаконами, котрі гальмують стимуляцію водою гіпер- чи нормокінетичної постпрандіальної реакції міхура, можна вважати Н₂-блокатори та платифілін.

A.Y.Bulba, V.G.Bulba, P.M.Makogon, I.L.Popovych, V.P.Belz, S.M.Sarancha

THE PHARMACOLOGICAL MODULATION OF CHOLECYSTOKINETIC EFFECT OF WATER «NAFTUSSYA»

In clinical-physiological research with using method of cholecystoultrasonography it is shown, that the most perceptibly increase stimulating action water «Naftussya» on postprandial emptying of gallbladder by its hyperkinesia alpha-adrenoblockators and gastrozepin, and the most effective pharmacons braking stimulation by water hyper-or normokinetic postprandial reaction of gallbladder may consider H₂ - blockators and platyphyllin.

Ukrainian Association
of UNESCO CLUBS, Ivano-Frankivsk

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бульба А.Я., Ваврисевич Д.Д., Валигура И.И. и др. Изучение влияния одномоментного и курсового приема минеральной воды «Нафтуса» на моторно-эвакуаторную функцию желчевыводящих путей у больных с вторичными дискинезиями методом эхоскопии. - В кн.: Актуальные проблемы деятельности санаторно-курортных учреждений на современном этапе перестройки: Тез. докл. науч.-практ. конф. (19-20 окт. 1989 г.). - Трускавец, 1989. - С. 132-134.
2. Бульба Я.А., Попович И.Л. Дослідження ролі інтервалу між прийомом води «Нафтуса» та їжі у її впливі на постпрандіальне скорочення жовчового міхура. - В кн.: Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах. : Доп. наук.-практ. конф. - Трускавець, 1996. - С. 14-16.
3. Бульба А.Я., Попович И.Л., Перченко В.П. Фізіологічне обґрунтування вкороченої методики питтєвого лікування водою «Нафтуса» хворих з дискинезією жовчового міхура // Вісник проблем мед. реабілітації та фізіотерапії. - 1996. - № 2-3, вип. 1. - С. 38-40.
4. Карпинец С.В. Холецистокинетическое действие лечебных вод типа «Нафтуса» (физиологические и прикладные аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Одесса, 1992. - 22 с.
5. Поляк Е.З. Рентгенологические показатели основных функций желчного пузыря в норме и при холецистите: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - К., 1968. - 29 с.
6. Попович И.Л., Перченко В.П., Стеценко Г.И. и др. Холецистокинетические и кислото-секреторные эффекты трускавецких минеральных вод «Нафтуса», источников № 1 и № 2 у больных хроническим холециститом. - В кн.: Экспериментальная и клиническая бальнеология вод типа «Нафтуса»: Матер. докл. науч.-практ. конф. Трускавец, 1990. - С. 118-121.
7. Соколовский А.Н., Байкалов Л.К. Влияние минеральной воды источника «Нафтуса» на кислотность желудочного сока, двигательную и эвакуаторную функции желудка и желчного пузыря // Вопр. курортологии. - 1965. - № 4. - С. 312-315.
8. Стеценко Г.И. Курортная реабилитация патологии билиарной системы. - В кн.: Физиологические основы лечебного действия воды «Нафтуса». - К.: Наук. думка, 1989. - С. 82-92.
9. Яблонская В.В. Обоснование дифференцированной физиотерапии дискинезий желчевыводящих путей // Мед. реабилитация, курортология и физиотерапия. - 1996. - № 1. - С. 24-27.
10. Norton W.P.P., Jansen J.B.M.J., Rosenbusch G. et al. Cephalic stimulation of gallbladder contraction in humans: role of cholecystikinin and cholinergic system // Digestion. - 1987. - 38, № 4. - P. 197-203.

Укр. асоціація клубів ЮНЕСКО,
Івано-Франківськ

Матеріал надійшов
до редакції 27.12.96