

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТІВОРТІНУ В ЛІКУВАННІ ТА ГІНГГО БІЛОБА В МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В СПОЛУЧЕННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

С.В. Шупер

*Луганський державний медичний університет*

### Вступ

Артеріальна гіпертензія є провідним фактором ризику серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань [1, 10]. У світі підвищення артеріального тиску (АТ) спостерігається майже у 25% дорослого населення. Розповсюдженість артеріальної гіпертензії в Україні, яка за останні 25 років зросла втричі, складає 24339,4 на 100000 населення [10, 12].

Гемодинамічні порушення, що притаманні гіпертонічній хворобі (ГХ), відіграють важливу роль в патогенезі пептичної виразки (ПВ). У хворих на серцево-судинні захворювання описані характерні порушення з боку шлунково-кишкового тракту, які пов'язані зі зниженням локального кровообігу та захисного бар'єру, що приводить до гіпоксії та трофічних порушень [2, 8, 11]. Особливу увагу дослідників останнім часом привертає сполучення ПВ дванадцятипалої кишки (ДПК) та ГХ.

Не дивлячись на досить частий спільний перебіг ПВ ДПК і ГХ (11-50%), особливості цього поєднання залишаються недостатньо вивченими [11].

Порушення психічного статусу характерне для обох захворювань [3, 15, 18]. Клінічний перебіг коморбідної патології супроводжується появою у хворих тривоги та депресії [11, 13]. Для визначення активності різних відділів вегетативної нервової системи використовують аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР). ВСР є результатом постійних змін тривалості серцевого циклу, які зумовлені симпатичними і парасим-

патичними діями, при нормальному синусовому ритмі [4,5,6,7,9,14,15,16]. Відомо, що при вираженому зниженні показників ВСР різко зростає ризик інфаркту міокарда і раптової смерті, а підвищена активність симпатичної нервової системи збільшує потребу міокарда в кисні [4,13,19].

Динаміка змін частоти серцевих скорочень відображає вплив на серцеву діяльність різних чинників, в тому числі психоемоційних [17,18,20].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно з основним планом НДР Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: "Реабілітація хворих зі сполученою терапевтичною патологією" (№ держреєстрації 0106U001837).

**Метою** нашого дослідження було вивчення особливостей варіабельності серцевого ритму у хворих на ПВ ДПК в сполученні з ГХ.

### Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 120 хворих на ПВ ДПК в сполученні з ГХ (чоловіків - 52,7%, жінок - 47,3%). Вік хворих складав від 23 до 60 років. У 21,4% хворих на ПВ ДПК діагностовано ГХ I ст.; у 78,6% - ГХ II ст.; контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Обстежені хворі були розділені на дві групи методом рандомізації - основну (60 хворих) та групу зіставлення (60 хворих). Сформовані групи були однорідні за віком, статевим складом, виразністю та тривалістю поєднаної патології.

ПВ ДПК було діагностовано згідно з критеріями Маастрихтського Консенсусу III (2006) та діагностичним алгоритмом, викладеним у існуючих протоколах діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань. Верифікацію діагнозу ГХ здійснювали відповідно до критеріїв ВООЗ/МТГ (1999), рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (2007) на підставі анамнестичних даних з урахуванням чинників ризику, типової клінічної картини, а також даних об'єктивного огляду і результатів обсте-

ження з використанням лабораторних, інструментальних методів, консультацій окуліста та невропатолога.

В дослідження не включали хворих з вторинними артеріальними гіпертензіями, гострими порушеннями мозкового кровообігу, інфарктом міокарда, тяжкою серцевою недостатністю, порушеннями функції нирок та печінки, цукровим діабетом, ПВ шлунка та вперше виявленими виразками, які виникли на тлі прийому нестероїдних протизапальних засобів.

Для оцінки ВСР хворим проводилося добове моніторування електрокардіограми (ЕКГ) за допомогою апарату "CardioTens 01" ("Meditech", Угорщина) з подальшим аналізом отриманих результатів за допомогою комп'ютерної програми "Medibase".

Пацієнти, згідно з інструкцією, вели щоденник про свою денну активність, якість сну, суб'єктивні відчуття. Варіабельність ритму серця оцінювали на підставі часових та частотних показників, прийнятих Робочою групою Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства електрофізіології та стимуляції (1996). Показники, що вивчалися:

- SDNN - стандартне відхилення від середньої тривалості всіх синусових інтервалів R-R (мс); інтегральний показник, який характеризує ВСР в цілому, і залежить від дії симпатичного і парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Ритм розцінювали як ригідний при значенні SDNN менше 50 мс, при значенні SDNN менше 100 мс відзначали помірно зниження ВСР.

- rMSSD - квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів RR (мс);

- rNN50% - відсоток RR інтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш, ніж на 50 мс (%);

- TINN (триангулярний індекс) - відношення загального числа інтервалів RR до кількості інтервалів RR з тривалістю, яка зустрічалась найчастіше;

- TP - загальна спектральна потужність кардіоінтервалограми (мс<sup>2</sup>);

- VLF - потужність спектра у діапазоні дуже низьких частот

(менше 0,04 Гц);

- LF - потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограми в діапазоні 0,04-0,15 Гц, (мс<sup>2</sup>);

- HF - потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограми в діапазоні 0,15-0,40 Гц (мс<sup>2</sup>);

- LF/HF - показник симпатовагального балансу;

- HFп - нормалізована потужність високочастотного спектра, виражена в нормалізованих одиницях, яку розраховували за формулою:

$$HFп = 100 \times HF / (LF + HF),$$

де LF - потужність низькочастотного спектра, (мс<sup>2</sup>);

- HF - потужність високочастотного спектра, (мс<sup>2</sup>).

- LFп - нормалізована потужність низькочастотного спектра, виражена в нормалізованих одиницях, яку розраховували за формулою:

$$LFп = 100 \times LF / (LF + HF),$$

де LF - потужність низькочастотного спектра, (мс<sup>2</sup>);

HF - потужність високочастотного спектра, (мс<sup>2</sup>).

Пацієнти обох груп отримували традиційну антихелікобактерну та антиангінальну терапію згідно рекомендаціям Маастрихтського Консенсусу III (ПВ ДПК) та Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (ГХ).

Пацієнтам основної групи додатково призначали тівортін (лівообертаючий донатор оксиду азоту) внутрішньовенно крапельно (10 крапель за хвилину впродовж 15 хвилин, потім 30 крапель за хвилину) з добовою дозою 100 мл розчину через день, п'ять крапельниць; та в період медичної реабілітації - гінкго білоба по 1 капсулі (40 мг) тричі на добу впродовж місяця. Статистичну обробку результатів здійснювали на базі обчислювального центру Східно-Українського Національного університету ім. В. Даля за допомогою багатofакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1 / prof та Statistica.

#### Отримані результати та їх обговорення

У обстежених хворих за даними анамнезу відмічені стресові ситуації і емоційні перенапруження, що не може не відоб-

ражатися на активності вегетативної нервової системи та підтверджується характерними змінами з боку варіабельності серцевого ритму, про що йшла мова в наших попередніх роботах. Розглянемо динаміку показників варіабельності серцевого ритму у обстежених пацієнтів в процесі проведеної терапії. Інтегральний показник BCP (SDNN), початково значно знижений, достовірно збільшився наприкінці стаціонарного періоду лікування у пацієнтів основної групи (з  $80,1 \pm 3,8$  мс до  $112,4 \pm 4,1$  мс;  $p < 0,05$ ). У осіб групи зіставлення відмічено недостовірне підвищення показника SDNN (з  $77,5 \pm 3,9$  мс до  $85,3 \pm 3,9$  мс;  $p < 0,05$ ).

При динамічній оцінці у процесі лікування часових показників BCP, які характеризують активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, не було відмічено достовірних змін гMSSD у осіб групи зіставлення ( $31,1 \pm 2,0$  мс і  $35,6 \pm 2,1$  мс;  $p < 0,05$ ), в той же час в основній групі відмічено достовірне збільшення показника гMSSD (з  $29,5 \pm 2,0$  мс до  $42,8 \pm 2,7$  мс;  $p < 0,05$ ). Різниця за показником рNN50% після лікування у хворих обох груп виявилася достовірною ( $8,1 \pm 1,0\%$  і  $12,6 \pm 1,4\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у пацієнтів з ПВ ДПК в сполученні з ГХ включення до традиційної терапії тівортину та гінкго білоба сприяло істотній позитивній динаміці часових показників варіабельності серцевого ритму. Показник TINN у хворих основної групи достовірно збільшився з  $17,7 \pm 0,9$  до  $28,6 \pm 1,9$  ( $p < 0,05$ ).

Загальна спектральна потужність BCP до початку лікування була знижена у обстежених пацієнтів обох груп ( $2224 \pm 116$  мс<sup>2</sup> і  $2195 \pm 117$  мс<sup>2</sup>). У пацієнтів, які приймали традиційне лікування, показник збільшився до  $2458 \pm 124$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), а у хворих основної групи до  $2976 \pm 132$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Між особами обох груп після лікування різниця стала достовірною і склала в середньому  $21,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

Показник спектральної потужності в ділянці дуже низьких частот (VLF) у осіб групи зіставлення зріс з  $303 \pm 62$  до  $386 \pm 70$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів основної групи, яким додатково призначали тівортин та гінкго білоба, показник VLF достовірно

збільшився з  $270 \pm 58$  до  $482 \pm 72$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Після терапії у пацієнтів основної групи показник LF знизився з  $1379 \pm 63$  мс<sup>2</sup> до  $1282 \pm 74$  мс<sup>2</sup>; у хворих групи зіставлення - з  $1414 \pm 71$  мс<sup>2</sup> до  $1381 \pm 71$  мс<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ).

У хворих групи зіставлення різниця з початковим значенням показника HF виявилася достовірною ( $504 \pm 41$  і  $599 \pm 42$  мс<sup>2</sup> відповідно;  $p < 0,05$ ). Після терапії тівортином та гінкго білоба у хворих основної групи відмічено достовірно вищі значення показника HF ( $541 \pm 50$  і  $752 \pm 56$  мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ), що свідчить про позитивний вплив запропонованих препаратів на вегетативний баланс у хворих на ПВ ДПК в сполученні з ГХ.

Показник LF/HF у пацієнтів, які отримували загальноприйнятну терапію, змінився у бік збільшення активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (з  $2,81 \pm 0,15$  до  $2,27 \pm 0,13$ ;  $p < 0,05$ ); у хворих основної групи з  $2,67 \pm 0,19$  до  $1,71 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ).

Показник LFp наприкінці лікування знизився з  $73,8 \pm 3,0\%$  до  $69,7 \pm 3,4\%$  ( $p > 0,05$ ) в осіб групи зіставлення. Достовірне зниження даного показника було відмічено у осіб основної групи (з  $71,6 \pm 2,8\%$  до  $63,02 \pm 2,76\%$ ;  $p < 0,05$ ). Між особами групи зіставлення та основної групи різниця за показником LFp після лікування стала достовірною ( $p < 0,05$ ).

Показник спектральної потужності в ділянці високих частот (HFp), виражений в нормалізованих одиницях, у пацієнтів основної групи достовірно зростав (з  $28,4 \pm 2,3\%$  до  $37,0 \pm 2,0\%$ ;  $p < 0,05$ ); у пацієнтів групи зіставлення - з  $26,2 \pm 1,2\%$  до  $30,3 \pm 2,0\%$  ( $p > 0,05$ ).

Отже, більш виразна нормалізація та збалансованість показників BCP досягнута у пацієнтів на ПВ ДПК в сполученні з ГХ, які отримували додаткову терапію тівортином та гінкго білоба.

### Висновки

1. Встановлено патологічні зміни варіабельності серцевого ритму у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою, які виявлялися зниженням часових (SDNN, гMSSD, рNN50%) і частотних (HF,

HFп) показників, а також підвищенням показника LF/HF порівняно з величиною відповідних показників у практично здорових осіб, що характеризувало підвищення активності симпатичного і зменшення активності парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в регуляції серцевої діяльності.

2. Застосування в комплексній терапії тівортину та в медичній реабілітації гінкго білоба у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою сприяло зниженню симпатичного і підвищенню парасимпатичного впливів на серцеву діяльність. Динаміка вказаних змін була достовірно більш виразною у хворих основної групи при застосуванні тівортину та гінкго білоба, ніж у хворих, в комплексній терапії яких зазначені препарати не використовувалися.

3. Надалі ми плануємо вивчення впливу тівортину та гінкго білоба на цитокіновий профіль у хворих з досліджуваною коморбідною патологією.

### Література

1. Артеріальна гіпертензія - медико-соціальна проблема: Методичний посібник Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України / [В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, М.І. Лутай та ін.]. - Київ: Віпол, 2002. - 101 с.

2. Бутов М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни / М.А. Бутов // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.- 2003.- № 5.- С. 5-9.

3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / [Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др.]; под ред. А.М. Вейна. - М.: Медицинское информационное агентство. - 1998. - 752 с.

4. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці: Методичні рекомендації / [В.О. Бобров, В.М. Чубучний, О.Й. Жарінов та ін.]. - К., 1999. - 26 с.

5. Коркушко О.В. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике (Возрастные аспекты) / Коркушко

ко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. - Киев: Институт геронтологии АМН Украины. - 2002. - 191 с.

6. Особливості варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з виразковою хворобою гастродуоденальної зони / Семен Х.О., Абрагамович О.О., Єлісєєва О.П. [та ін.] // Медична хімія. - 2005. - Т. 7, № 1. - С. 17-21.

7. Особливості параметрів варіабельності ритму серця та гістологічної структури слизової оболонки шлунка залежно від інфікованості *Helicobacter pylori* у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та здорових волонтерів // А.П. Черкас, Х.О. Семен, О.П. Єлісєєва [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 4 (30). - С. 44 - 49.

8. Передерий В.Г. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее / Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. - К., 2003. - 247 с.

9. Попов В.В. Вариабельность сердечного ритма: Возможности применения в физиологии и клинической медицине / В.В.Попов, Л.Н. Фрицше // Український медичний часопис. - 2006. - № 2 (52). - С. 24 - 31.

10. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / [Свіщенко Є.П., Багрій А.Є., Єна Л.М. та ін.] - К., 2004. - 86 с.

11. Сас Е.И. Клинико-морфологические и метаболические особенности язвенной болезни, сочетающейся с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью / Е.И.Сас, И.М.Струсов // Лекарства и человек : фармакологический сборник. - Харьков, 1999. - С. 134 - 136.

12. Серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка та М. І. Лутая.- Київ : Здоров'я України, 2005. - 542 с.

13. Шляхто Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В.Шляхто, А.О.Конради // Артериальная гипер-

мензия. - 2003. - Том 9, № 3. - С. 81 - 88.

14. *Autonomic nervous activity before and after eradication of Helicobacter pylori in patients with chronic duodenal ulcer / T.Nada, M.Nomura, A.Iga [e.a.] // Aliment. Pharmacol. Therapy. - 2002. - № 16. - P. 180-186.*

15. *Grippo A.J. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease / A.J.Grippo, A.K.Johnson // Neurosci. Biobehav. Rev. - 2002. - Vol. 26(8). - P. 941 - 962.*

16. *Heart Rate Variability. Standart of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and North American society of pacing and electrophysiology. Membership of the task force listed in the appendix // Eur. Heart J. - 1996. - Vol. 17. - № 3. - P. 334-381.*

17. *Nonlinear analysis of heart rate variability in patients with eating disorders / D.E.Vigo, M.N.Castro, A.Dorpinghaus [e.a.] // World J. Biol. Psychiatry. - 2007. - Vol. 11. - P. 1 - 7.*

18. *Rottenberg J. Cardiac vagal control in depression: A critical analysis / J. Rottenberg // Biol. Psychol. - 2007. - Vol. 74 (2). - P. 200 - 211.*

19. *Stein P.K. Non-linear heart rate variability and risk stratification in cardiovascular disease / P.K.Stein, A.Reddy // Indian Pacing and Electrophysiology Journal. - 2005. - Vol. 5(3). - P. 210 - 220.*

20. *Vuksanovic V. Heart rate variability in mental stress aloud / V.Vuksanovic, V.Gal // Med. Eng. Phys. - 2007. - Vol. 29(3). - P. 344 - 349.*

#### Резюме

**Шупер С.В.** *Ефективність застосування тівортину в лікуванні та гінкго білоба в медичній реабілітації хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою.*

При комплексному обстеженні 120 хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в сполученні з гіпертонічною хворобою виявлені зміни варіабельності серцевого ритму зі зниженням часових (SDNN, rMSSD, pNN50%) і частотних (HF, HFn) показників, а також підвищенням показника LF/HF, що свідчило про підвищення активності симпатичного і зменшення активності парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в регуляції серцевої діяльності. Застосування тівортину та гінкго білоба сприяло зниженню симпатичного і підвищен-

ню парасимпатичного впливів на серцеву діяльність, що є відображенням досягнення більш вираженої збалансованості вегетативної регуляції серцево-судинної системи.

**Ключові слова:** пептична виразка дванадцятипалої кишки, гіпертонічна хвороба, варіабельність серцевого ритму, тівортин, гінкго білоба.

#### Резюме

**Шупер С.В.** *Эффективность применения тивортина в лечении и гинкго билоба в медицинской реабилитации больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гипертонической болезнью.*

При комплексном обследовании 120 больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гипертонической болезнью выявлены изменения вариабельности сердечного ритма со снижением временных (SDNN, rMSSD, pNN50%) и частотных (HF, HFn) показателей, а также повышением показателя LF/HF, что свидетельствовало о повышении активности симпатического и снижении активности парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в регуляции сердечной деятельности. Применение тивортин и гинкго билоба способствовало снижению симпатического и повышению парасимпатического влияния на сердечную деятельность, что является отражением достижения более выраженной сбалансированности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** пептическая язва двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь, вариабельность сердечного ритма, тивортин, гинкго билоба.

#### Summary

**Shuper S.V.** *Efficiency of application of tivortin in treatment and Gincgo biloba in the medical rehabilitation of patients with peptic duodenal ulcer in combination with arterial hypertension.*

In the complex examination of 120 patients with peptic duodenal ulcer in combination with arterial hypertension the changes of heart rate variability with the decreasing of time (SDNN, rMSSD, pNN50%) and spectrum (HF, HFn) indexes, and increasing of index of LF/HF were found. That testified to the increasing of sympathetic activity and decreasing of parasympathetic activity of the vegetative nervous system in regulation of cardiac functioning. Application of tivortin and Gincgo Biloba was effective in the decreasing of sympathetic and increasing of parasympathetic influence to the cardiac activity, which is reflection of achievement of more expressed balance to the vegetative regulation of the cardiovascular system.

**Keywords:** peptic duodenal ulcer, arterial hypertension, heart rate variability, tivortin, Gincgo biloba.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак