

УДК 616.12-008.64:616.366-002]-085.322:582.46

*О.І. Волошин, Т.О. Ілащук, Н.В. Бачук-Понич, І.В. Окінняк***ЕКСТРАКТ ГІНГКО БІЛОБА ЯК ЗАСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 108 хворих на ішемічну хворобу серця, ускладнену хронічною серцевою недостатністю (ХСН) I-II А стадії, II-III функціонального класу, з яких у 45 осіб виявлено хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ). Виявлено, що супутній ХНХ навіть у період ремісії сприяє збільшенню кількості і тривалості ішемічних епізодів, за даними добового моніторингу ЕКГ, порівняно з показниками групи пацієнтів

без супутнього холециститу. Включення в комплексну терапію обстежуваних пацієнтів екстракту гінгко білоба проявляє позитивний вплив на клінічні прояви ХСН, виявляє антиішемічний ефект.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, хронічний некалькульозний холецистит, екстракт гінгко білоба, лікування.

**Вступ.** В Україні впродовж останніх років збільшується захворюваність, інвалідність та смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС), у тому числі від ХСН ішемічного генезу. Поширеність ХСН у загальній популяції становить від 1,5 у відносно молодих осіб до 6-10 % у людей старшого віку [1]. За даними дослідників, патологія гепатобіліарної системи, у тому числі ХНХ, у хворих на ІХС трапляється в 7,5-14 % випадків, що зумовлює актуальність проблеми сполученої патології [4, 6]. Взаємозв'язок між ураженнями біліарної та серцево-судинної системи відмічено ще в часи С.П. Боткіна, але спільні патогенетичні механізми залишаються вивченими недостатньо [3, 4].

У таких ситуаціях зростає роль лікарських засобів, які проявляють різнопланову поліорганну дію, особливо на неспецифічні метаболічні патогенетичні ланки, властиві численним захворюванням. Такими властивостями володіють засоби рослинного походження, зокрема, препарати гінгко білоба.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості лікувальної дії екстракту гінгко білоба в комплексній терапії хворих на ХСН ішемічного генезу та супутнім ХНХ.

**Матеріал і методи.** Обстежено 108 хворих на ІХС, ускладнену ХСН I-II А стадії, II-III функціонального класу (ФК), віком від 45 до 70 років, з них у 63 (58,33%) виявлено ХНХ. У 45 (41,67 %) осіб не виявлено уражень біліарної системи. Діагноз ІХС, ХСН та побудову лікувального комплексу визначали згідно з класифікацією та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2009) з урахуванням Європейського товариства кардіологів (2008). Діагноз холециститу ставили за клінічно-ультрасонографічними даними та за результатами дуоденального зондування. ХНХ визначали в стадії нестійкої ремісії. Пацієнти контрольної групи (40 осіб) отримували стандартний лікувальний комплекс (бета-блокатор, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, діуретик, нітропрепарат), хворі основної групи (68 осіб) – додатково препарат на основі екстракту гінгко білоба (ЕГБ) “Білобіл” (фірма

“KRKA”, Словенія) в дозі 40 мг тричі на добу впродовж одного місяця.

Добове моніторування ЕКГ із аналізом варіабельності серцевого ритму проводили за допомогою портативного комплексу „Кардіотехніка-4000 АД” (фірма „ІНКАРТ”, С-Петербург). Аналізували динаміку ішемічних змін у міокарді в перші дві доби перебування хворих у стаціонарі та після курсу лікування [5]. Визначення рівнів холестерину і тригліцеридів у крові пацієнтів здійснювалися в біохімічній лабораторії Чернівецького обласного діагностичного центру на автоматичному аналізаторі „Ultra-Kone” (Фінляндія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента за програмою “Biostat” [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи особливості клініки і перебігу досліджуваної мікст-патології слід зауважити, що для пацієнтів як контрольної, так і основної груп із ХСН II ФК (n=30) характерна недостатня специфічність суб'єктивних критеріїв захворювання. Задишка, як безпосередній прояв ХСН, виявлялася у 30 (100 %) осіб при фізичному навантаженні. Серцебиття спостерігалось у 4 (28,5 %) осіб контрольної групи (n=14) та 4 (25 %) – основної групи (n=16). Підвищена втомлюваність характерна в 10 (71,4 %) пацієнтів контрольної групи та 15 (75 %) осіб основної групи, загальна слабкість – у 12 (85,7 %) пацієнтів контрольної та в 14 (87,5 %) осіб основної групи.

Больовий синдром у пацієнтів із коморбідною біліарною патологією (n=63) частіше мав стенокардитичний характер – у 32 (80 %) осіб контрольної групи та у 48 (70,6 %) осіб основної групи. Кількість нападів стенокардії на добу у досліджуваних пацієнтів коливалася від 1-2 разів (12 осіб, 19,1 %), до 3-4 (30 осіб, 47,6 %) та 5-6 разів (21 пацієнт, 33,3 %), на відміну від пацієнтів із ІХС без ХНХ, в яких серцевий больовий синдром менш виражений. Кількість таблеток нітрогліцерину за добу, які приймали хворі на ІХС у поєднанні з ХНХ, складала 1-2 таблетки (20 пацієнтів, 31,7 %), 3-4 таблетки (43 пацієнти, 68,3 %).

Таблиця

**Результати холтеровського моніторингу ЕКГ після курсового лікування у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та супутнім хронічним некалькульозним холециститом (M±m, n)**

Показники	Контрольна група, n=40		Основна група, n=68		
	до лікув.	після лікув.	до лікув.	після лікув.	
Кількість епізодів зниження ST за добу	7,8±0,64	3,7±0,34 p1<0,05	7,3±0,69	2,9±0,21 p1<0,05 p2<0,05	XCH, n=45
Тривалість епізодів зниження ST, хв	46,5±3,96	29,6±2,35 p1<0,05	47,2±4,11	20,4±2,03 p1<0,05 p2<0,05	
Кількість епізодів зниження ST за добу	9,1±0,82	6,9±0,56 p1<0,05	8,9±0,82	5,8±0,51 p1<0,05 p2>0,05	XCH і ХНХ, n=63
Тривалість епізодів зниження ST, хв	55,8±5,17	40,1±3,76 p1<0,05	62,5±6,12	32,9±3,08 p1<0,05 p2>0,05	

Примітка. p<sub>1</sub> - вірогідна різниця показників (p<0,001-0,05) до та після проведеного лікування в одній групі хворих; p<sub>2</sub> - вірогідна різниця показників (p<0,001-0,05) після проведеного лікування між основною та контрольною групами

Водночас у пацієнтів із ХСН ІІА стадії, ІІІ ФК (n=33) клінічна картина проявлялася чіткіше. Поряд із задишкою, яка спостерігалася не тільки при фізичному навантаженні, а й у стані спокою, серцебиттям – у 7 (50 %) осіб контрольної групи (n=14) та 10 (52,6 %) осіб основної групи (n=19), загальною слабкістю – у 33 (100 %) пацієнтів, діагностували такі критерії, як помірні набряки нижніх кінцівок – у 12 (85,7 %) осіб контрольної групи та в 16 (84,2 %) пацієнтів основної групи, тяжкість та біль у правому підбер'ї – у 10 (71,4 %) осіб контрольної групи та в 15 (78,9 %) пацієнтів основної групи.

Домінуючим проявом холециститу у хворих на ХСН ІІ ФК був больовий синдром – у 5 (16,7 %) осіб. Він спостерігався різним за інтенсивністю, але частіше був незначним або помірним, ниючого характеру, виникав епізодично, після порушень дієти. Еквівалент болю – відчуття тяжкості в правому підбер'ї – виявлено у 8 (26,7 %) пацієнтів. Із диспепсичних розладів у частини хворих (5 – 16,7 % осіб) на ХСН ІІ ФК відзначено сухість, гіркоту в роті. У 3 (10 %) пацієнтів одночасно виникало здуття живота. При об'єктивному обстеженні в більшості пацієнтів із ХСН ІІІ ФК виявлено відсутність клінічно вагомого загострення холециститу, що може свідчити про стертий перебіг ХНХ у них внаслідок вікових змін організму (основну частину цієї групи склали особи літнього віку).

Таким чином, аналіз клінічних проявів у хворих на ХСН ішемічного генезу в поєднанні з ХНХ виявив виражену симптоматику ІХС, що проявлялося в частих кардіалгіях, збільшенні кількості ангінозних нападів на добу, необхідності збільшення дози нітропрепаратів для купірування нападу, задусі. Ці особливості клінічної картини в досліджуваних осіб можна пояснити

виникненням холецисто-коронарного синдрому. Водночас розтягування жовчних проток зменшувало просвіт коронарних артерій. Вплив на міокард ХНХ відбувався як за рахунок гуморально-токсичного (подразнення блукаючого нерва токсичними речовинами при ХНХ), так і механічного (вплив на серце збільшеної печінки) чинників [3]. Обтяження клінічного перебігу ХСН у хворих на ХНХ можна пояснити спільними чинниками ризику розвитку цих захворювань, у тому числі порушенням обміну ліпідів, що сприяє проявам атеросклерозу [3, 4]. Так, у пацієнтів із супутніми ХНХ, у крові відмічалася суттєвіше підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів (дані показники становили 5,69±0,27 і 2,26±0,14 ммоль/л відповідно на 23,2 % (p<0,05) та 37,1 % (p<0,05), у той час як при ХСН без ХНХ – відповідно на 19,4 % (p<0,05) та 32,3 % (p<0,05) (дані показники становили 5,59±0,31 і 2,17±0,12 ммоль/л) порівняно зі здоровими (дані показники становили відповідно 4,68±0,32 і 1,64±0,09 ммоль/л). Зазначене дає підстави вважати ХНХ малосимптомним чи скритим чинником ризику прогресування ІХС та одного з його серйозних ускладнень – ХСН.

Під час аналізу результатів добового моніторингу ЕКГ (таблиця) привертає увагу той факт, що в пацієнтів із супутнім ХНХ кількість і тривалість ішемічних епізодів вірогідно більша порівняно з аналогічними показниками групи пацієнтів без супутнього холециститу відповідно в 1,24 (p<0,05) та 1,28 (p<0,05) рази.

Згідно з аналізом результатів добового моніторингу ЕКГ після курсового лікування ХСН на тлі ХНХ найбільшого зменшення проявів ішемії вдалося досягнути в пацієнтів із ХСН без супутнього холециститу, які додатково приймали білобіл (таблиця) – кількість ішемічних епізодів

зменшилася на 64,6 % ( $p_1 < 0,05$ ), їх тривалість – на 63,2 % ( $p_1 < 0,05$ ) з достовірною різницею ( $p_2 < 0,05$ ) порівняно з аналогічними параметрами групи контролю (кількість ішемічних епізодів у них зменшилася на 64,2 % ( $p_1 < 0,05$ ), тривалість ішемічних епізодів – на 36,4 % ( $p_1 < 0,05$ ). У пацієнтів із супутнім ХНХ динаміка ішемічних змін після лікування менш помітна без вірогідної міжгрупової різниці порівняно з контрольною групою ( $p_2 > 0,05$ ).

Крім того, при призначенні ЕГБ у лікувальний комплекс відмічали зменшення проявів холециститу (значно зменшились або зникали біль у правому підребер'ї, сухість, гіркота в роті), порівняно з контрольною групою.

Визначальним у реалізації антиішемічної дії ЕГБ є, імовірно, наявність виражених антиоксидантних властивостей препарату, зумовлених складовими препаратом – гінкголідами, білобаладами [7]. В експериментальних дослідженнях показано, що поліфенольні сполуки ЕГБ володіють протисклеротичними властивостями, знижуючи вміст холестерину в крові, а сумарні складові частини сприятливо впливають на різнопланові функціональні порушення гастродуоденальної та гепатобілярної систем, зокрема, при холециститах та дискінезіях жовчовивідних шляхів [7, 8]. Одним із механізмів кардіопротекторної дії ЕГБ є вазодилатація, яка є наслідком пригнічення току іонів кальцію через  $Ca^{2+}$ -канали в клітину, активацією звільнення NO, а також може бути частково зумовлена збільшенням  $PgI_2$  в ендотелії і м'язах аорти [9]. Крім того, гінкголіди, білобалиди, що містяться в значній кількості в ЕГБ, здатні зменшувати синтез індукцибельної NO-синтази, яка є сполучною ланкою між утворенням вільних радикалів і активацією цитокинів (TNF $\alpha$ , IL-6,  $\gamma$ -інтерферону), що в подальшому призводять до посилення вільнорадикального пошкодження клітин при ХСН [10].

#### Висновки

1. Наявність супутнього хронічного некалькульозного холециститу навіть у період ремісії чи малосимптомного перебігу сприяє достовірному збільшенню кількості та тривалості ішемічних проявів, помірному підвищенню рівнів холестерину та тригліцеридів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, що дає підстави розцінювати його як скритий чинник ризику прогресування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу.

2. Включення екстракту гінкго білоба у комплексне лікування хронічної серцевої недостатності із супутніми холециститами проявляє вагомий антиішемічний ефект.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним у подальшому буде вивчення особливостей клінічної ефективності екстракту гінкго білоба залежно від рівня артеріального тиску при досліджуваній мікст-патології, його впливу на моторику жовчного міхура залежно від типу моторних порушень, зміни товщини його стінки, наявності конкрементів.

#### Література

1. Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков. – М.: ГЭОТАР:Медиа, 2010. – 331 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / Под. ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. Денисюк В.И. Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией других органов и систем / В.И. Денисюк. – Винница: ДП „Державна картографічна фабрика”, 2002. – 352 с.
4. Иванова Л.М. Особенности клинического течения хронического некалькульозного холецистита у больных на ишемическую болезнь сердца / Л.М. Иванова, Латиф Мустафа Мохаммад // Укр. ж. клін. та лаб. медицини. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 86-88.
5. Рябыкина Г.В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. Часть III. Диагностика ишемических изменений миокарда / Г.В. Рябыкина // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 10. – С. 69-88.
6. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов // Гастроентерологія: Міжвід. збірник. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3-9.
7. Dong L.Y. Anti-aging action of the total lactones of ginkgo on aging mice / L.Y. Dong, L. Fan, G.F. Li // Yao Xue Bao. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 176-179.
8. Effect of week treatment with Ginkgo biloba extract on ischemia-induced infarct volume in gerbils / S.Y. Chung, M.F. Wang, M.C. Lin [et al.] // Am. J. Chin. Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 533-542.
9. Kalus J.S. Hemodynamic and electrocardiographic effect of short-term Ginkgo biloba / J.S. Kalus, A.A. Piotrowski, C.R. Fortier // Ann. Pharmacother. – 2003. – Vol. 37, № 3. – P. 345-349.
10. Nishida S. Age-related changes in the vasodilating actions of Ginkgo biloba extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta / S. Nishida, H. Saton // Clin. Chim. Acta. – 2005. – Vol. 354, № 4. – P. 141-146.

**ЭКСТРАКТ ГИНГГО БИЛОБА КАК СРЕДСТВО ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

*О.И. Волошин, Т.О. Илащук, Н.В. Бачук-Понич, И.В. Окипняк*

**Резюме.** Обследовано 108 больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-II А стадии, II-III функционального класса, из которых у 45 лиц выявлено хронический некалькулезный холецистит (ХНХ). Выявлено, что сопутствующий ХНХ даже в стадии ремиссии способствует увеличению количества и продолжительности ишемических эпизодов по данным суточного мониторирования ЭКГ в сравнении с показателями группы пациентов без сопутствующего холецистита. Включение в комплексную терапию обследуемых больных экстракта гингго билоба имеет положительное влияние на клиническое течение ХСН, проявляет антиишемический эффект.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хронический некалькулезный холецистит, экстракт гингго билоба, лечение.

**EXTRACT OF GINKGO BILOBA AS A DRUG FOR OPTIMIZING TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE WITH CONCOMITANT CHRONIC NONCALCULOUS CHOLECYSTITIS**

*O.I. Voloshyn, T.O. Iaschuk, N.V. Bachuk-Ponych, I.V. Okipniak*

**Abstract.** We have examined 108 patients with ischemic heart disease (IHD) complicated by chronic heart failure (CHF) of stage I-II A of functional class II-III, chronic noncalculous cholecystitis (CNC) having been detected in 45 persons out of the overall number. It has been found out that concomitant CNC is conducive to an increase of the number and duration of ischemic episodes even during the period of remission according to the 24-hour ECG monitoring as compared with the indices of the group of patients without concomitant cholecystitis. The inclusion into the multimodality therapy of the examinees of the Ginkgo Biloba extract exerts a positive effect on the IHD clinical manifestations and reveals an antiischemic effect.

**Key words:** chronic heart failure, chronic noncalculous cholecystitis, Ginkgo Biloba extract, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.В. Білецький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 24-27

Надійшла до редакції 25.01.2012 року