

ВПЛИВ ВОБЕНЗИМУ НА ЗМІНИ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНКИ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

О.І. Федів, М.Ю. Коломоєць

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Ключові слова: виразкова хвороба, вобензим, гепатобіліарна система, гемостаз, ербісол, похилий та старечий вік.

Останнім часом збільшилася кількість експериментальних та клінічних досліджень впливу комплексних ферментних препаратів на процеси гемокоагуляції і фібринолітичну активність крові [4, 10]. Встановлено факт високої фібриногенолітичної активності засобів системної ензимотерапії [2, 3, 7] та їхньої позитивної дії на морфо-функціональні властивості еритроцитів [6]. Ферментні комбінації *per os* можуть також використовуватися для поліпшення реологічних властивостей крові і мікроциркуляції [1].

Відомо, що виразкова хвороба (ВХ) супроводжується порушеннями гемокоагуляції та локального кровообігу [5, 11, 12]. Результати попередніх досліджень [11] підтверджують наявність виражених гіперкоагуляційних змін на тлі зниження фібринолітичної активності крові при ВХ із ураженням гепатобіліарної системи (ГБС) у хворих похилого та старечого віку. У більшості пацієнтів цієї вікової групи зареєстровано ознаки хронічного ДВЗ-синдрому. Тому застосування лікарських засобів системної ензимотерапії при зазначеній патології у цих хворих є патогенетично оправданим. Однак у доступній літературі немає відомостей про ефективність призначення поліензимних препаратів при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки.

Мета дослідження — вивчити особливості впливу препарату "Вобензим" на стан системи гемостазу при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих похилого і старечого віку.

Об'єкт і методи дослідження

Клінічні спостереження проведено за 31 хворим на ВХ шлунка та ДПК віком від 60 до 82 років з тривалістю захворювання від 3 до 35 років. У всіх обстежених ВХ супроводжувалася ураженням ГБС (хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, хронічним холециститом, холангітом). Дослідження проведено також у 9 практично здорових осіб.

Залежно від лікування хворих розподілили на три групи. Пацієнти 1-ї основної групи на тлі диференційованої базисної терапії (квamatел по 40 мг 2 рази на добу протягом 2 тиж, в подальшому — по 40 мг на ніч; амоксицилін по 1000 мг 2 рази на добу протягом 1 тиж; метронідазол — по 0,25 г 4 рази на добу протягом 1 тиж; антиагреганти, транквілізатори і седы-

тивні препарати за потреби) отримували препарат "Вобензим" (MUCOS Pharma GmbH&Co.) по 3 драже 3 рази на добу до їди, запиваючи 200 мл води. Хворим 2-ї основної групи призначали препарат "Вобензим" (MUCOS Pharma GmbH&Co) по 3 драже 3 рази на добу і ербісол (ООО "ЭРБИС", Україна) по 4 мл внутрішньом'язово перед сном через 2—3 год після їди. В контрольну групу ввійшли пацієнти, яким призначали базисну терапію без вобензиму та ербісолу.

Оцінювали загальний коагуляційний потенціал крові за часом рекальцифікації плазми (ЧРП), протромбіновим часом (ПЧ), тромбіновим часом (ТЧ), силіконовим часом (СЧ) плазми крові, активованим парціальним тромбoplastиним часом (АПТЧ), рівнем фібриногену (ФГ) у плазмі крові, активністю антитромбіну III (АТ III), XIII фактора згортання крові (XIII ФЗК). Визначали також фібринолітичну активність плазми крові (сумарну — СФА, неферментативну — НФА, ферментативну — ФФА), Хагеманозалежний фібриноліз (ХЗФ), потенційну активність плазміногену (ПАПГ), інгібітори плазміну (ІП), швидкодійні (ШАП) і повільнодійні (ПАП) антиплазміни, урокіназну активність сечі (УАС). Крім цього, досліджували рівень розчинних комплексів фібрин-мономера (РКФМ) та ранніх продуктів деградації фібриногену (РГДФ) у плазмі крові, проводили паракоагуляційні тести (етаноловий та протамінсульфатний) [9]. Дослідження проводили у період загострення хвороби (до лікування) і в динаміці (через 3—5 тиж від початку лікування).

Статистичну обробку результатів дослідження проведено на РС IBM 586 за допомогою програми "Statistica 5.0".

Результати та їхнє обговорення

Результати досліджень наведено в табл. 1, 2. Встановлено, що призначення на тлі базисного диференційованого лікування препарату "Вобензим" супроводжується подовженням початково зменшених часових характеристик загального коагуляційного потенціалу крові: ЧРП — на 39,4%, ПЧ — на 51,7%, ТЧ — на 64,6%, СЧ плазми крові — на 39,6%, АПТЧ — на 47,7%. Після лікування зменшувалася достовірно підвищена до лікування концентрація фібриногену (на 22,9%). Зростала також активність АТ III і XIII ФЗК — на 17,7 та 32,2% відповідно, досягаючи рівня вікової норми.

За одночасного призначення вобензиму та ербісолу ЧРП подовжувався на 31,9%, ПЧ — на 50%, ТЧ — на 62,8%, СЧ — на 61,6%, АПТЧ — на 53%; вміст фібриногену в плазмі крові зменшився на 29,2%; активність антитромбіну III — на 30,1%, XIII фактора згортання крові — на 49,7%. При цьому всі показники достовірно не відрізнялися від норми.

У хворих контрольної групи зміни загального коагуляційного потенціалу крові були виражені меншою мірою, після лікування зберігалися ознаки гіперкоагуляції. ЧРП збільшувався тільки на 28,2%, ПЧ — на 26,4%, ТЧ — на 37,9%, СЧ — на 35,1%, АПТЧ — на 19,3%, активність AT III — на 13,4%, XIII фактора згортання крові — на 22,8%. Концентрація фібриногену зменшилася на 14,7%. Разом із тим СЧ, АПТЧ, активність AT III та XIII ФЗК не досягали рівня вікової норми. Лише під час порівняння показників СЧ плазми крові, активності AT III і XIII ФЗК після лікування у контрольній та 2-й основній групах виявлено достовірну різницю ($P < 0,05$).

Достій показовими були зміни показників фібринолітичної активності плазми крові у динаміці лікування

(табл. 2). Зокрема, СФА, знижена до лікування, підвищувалася на 13% (у контрольній групі), 31,3% (у 1-й основній) і 28,6% (у 2-й основній). ФФА підвищувалася на 37,5, 107 і 81,9% відповідно. Щодо НФА спостерігалось зменшення її показників до рівня вікової норми у хворих основних груп, а в разі призначення базисної терапії зменшувалися тільки на 5,2%.

Потенційна активність плазмінногену та урокіназна активність сечі зростали в динаміці лікування на 14,6 і 22,5% (за призначення базисної терапії), на 19,4 і 36,2% (за призначення вобензиму), на 13,9 і 50,6% (за одночасного призначення вобензиму і ербісолу). Час хагеманозалежного фібринолізу скорочувався на 9,7, 18,7 і 19,5% відповідно, що свідчить про підвищення ефективності внутрішнього механізму фібринолізу.

Після лікування виявлено також підвищення активності інгібіторів фібринолізу, що підтверджувалося збільшенням активності інгібіторів плазміну на 8,6 (у контрольній), 12,2 (у 1-й основній), 21,9% (у 2-й основній групі). При цьому активність ШАП підвищувалася на 11,3, 12,2 і 27,7%, а ПАП — на 18,1, 26,5 і 40% відповідно.

Таблиця 1. Зміни загального коагуляційного потенціалу крові при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки із ураженням гепатобіліарної системи в динаміці лікування препаратом "Вобензим" у хворих похилого та старечого віку ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи (n=10)	Хворі на виразкову хворобу					
		Контрольна група (n=12)		1-ша група (n=9)		2-га група (n=7)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Час рекальцифікації плазми, с	85,93±3,07	69,23±1,47*	88,69±3,78**	68,09±3,23*	94,89±4,56**	68,73±2,76*	90,68±3,91**
Протромбіновий час, с	20,38±1,16	15,01±0,78*	18,97±0,61**	14,98±0,76*	22,73±1,25**/****	15,69±0,95*	23,54±1,57**/****
Тромбіновий час, с	15,74±0,65	10,33±0,59*	14,24±0,51**	10,46±0,81*	17,22±0,99**/****	10,98±0,83*	17,87±1,12**/****
Силіконовий час плазми крові, с	187,57±6,84	121,24±6,45*	163,85±4,79*/**	128,51±5,23*	179,43±4,27**	125,39±4,54*	202,69±8,56**/****/****
Активованний парціальний тромбoplastинний час	32,09±1,54	23,56±0,74*	28,11±0,91*/**	22,31±0,96*	32,95±1,31**/****	23,36±0,78*	35,74±1,59**/****
Концентрація фібриногену в плазмі крові, г/л	4,83±0,39	5,97±0,35*	5,09±0,28**	5,73±0,42*	4,42±0,27**	5,89±0,34*	4,17±0,33**/****
Активність антитромбіну III, %	87,64±1,71	69,15±1,93*	78,43±1,56*/**	69,93±1,84*	82,34±2,18**	70,29±1,24*	91,47±2,90**/****/****
XIII фактор згортання крові, %	93,45±2,69	65,24±1,79*	80,12±2,07*/**	65,78±2,56*	86,97±2,44**/****	66,51±1,89*	99,56±4,32**/****/****

Примітка. * Різниця достовірна ($P < 0,001-0,05$) порівняно з групою здорових осіб.

** Різниця достовірна ($P < 0,001-0,05$) між показниками до і після лікування.

*** Різниця достовірна ($P < 0,001-0,05$) між показниками у контрольній та основній групах.

**** Різниця достовірна ($P < 0,001-0,05$) між показниками у 1-й та 2-й основних групах.

Щодо показників фібринолітичної активності плазми крові, то різниця між контрольною та основними групами після лікування була вірогідною ($P < 0,05$) під час порівняння показників хагемадозалежного фібринолізу і урокіназної активності сечі. А різниця між рівнем антиплазмінів у крові під кінець терапії виявилася достовірною лише між контрольною та 2-ю основною групами ($P < 0,05$).

Лікування сприяло також зменшенню рівнів РКФМ та РПДФ у плазмі крові на 35,4, 66,6 та 72% у контрольній та 1-й і 2-й основних групах відповідно. При цьому тільки у разі застосування вобензиму та за одночасного призначення з ним ербісолу зазначені величини досягали рівня вікової норми: ($3,25 \pm 0,25$) мкг/л. У контрольній групі після лікування вони вірогідно перевищували показники норми.

У контрольній групі в динаміці лікування помічено також негативізацію етанолового та протамінсульфатного тестів, хоча у частини хворих вони залишалися позитивними (у 25 та 33,3% відповідно). За призначення вобензиму протамінсульфатний тест

був позитивним лише в одного хворого. У всіх хворих основної 2-ї групи паракоагуляційні тести після лікування були негативними, що свідчить про усунення виявів хронічного ДВЗ-синдрому.

Позитивний фармакотерапевтичний вплив вобензиму на гемо-коагуляційну ланку гомеостазу при виразковій хворобі зумовлений наявністю у його складі серинових та цистеїнових протеаз, що мають високу фібриногенолітичну активність [3, 4], завдяки чому знижується вміст фібриногену і поліпшуються реологічні властивості крові та кровообіг у судинах шлунка та дванадцятипалої кишки. Разом із тим рутин, який входить до складу вобензиму, сприяє зниженню проникності судинно-тканинного бар'єру. Він запобігає руйнуванню аскорбінової кислоти, підвищуючи при цьому її активність. Разом із аскорбіновою кислотою цей біофлавоноїд бере участь у регулюванні згортання крові і окисно-відновних процесів у тканинах [7].

Відомо також про антиоксидантну та гепатопротекторну дію вобензиму [6, 7]. Встановлено, що при експериментальному токсичному ураженні печінки

Таблиця 2. Характеристика фібринолітичної системи крові при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки із ураженням гепатобіліарної системи в динаміці лікування препаратом "Вобензим" у хворих похилого та старечого віку ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи (n=10)	Хворі на виразкову хворобу					
		Контрольна група (n=12)		1-ша група (n=9)		2-га група (n=7)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Сумарна фібринолітична активність плазми крові, Е440/мл/год	2,02±0,10	1,69±0,08 *	1,91±0,07 **	1,63±0,08 *	2,24±0,10 **	1,68±0,07 *	2,16±0,12 **
Неферментативна фібринолітична активність плазми крові, Е440/мл/год	0,75±0,03	0,97±0,03 *	0,92±0,04 *	0,92±0,04 *	0,72±0,05 **/**	0,96±0,04 *	0,75±0,03 **/**
Ферментативна фібринолітична активність плазми крові, Е440/мл/год	1,27±0,04	0,72±0,03 *	0,99±0,02 */**	0,71±0,03 *	1,47±0,09 **/**	0,72±0,05 *	1,31±0,08 **/**
Потенційна активність плазміногену, хв	15,32±0,97	21,59±1,01 *	18,44±0,74 */**	21,44±1,23 *	17,27±1,24 **	20,49±1,18 *	17,64±1,01 **
Хагемадозалежний фібриноліз, хв	22,59±1,46	30,74±1,36 *	27,75±0,86 */**	30,78±1,45 *	25,16±1,24 **	30,96±1,73 *	24,78±1,10 **/**
Антиплазміни, %	99,27±2,45	84,09±1,46 *	91,36±2,28 */**	85,28±1,53 *	95,68±2,33 **	85,63±1,91 *	104,37±3,19 **/**/**
Швидкодійні антиплазміни, %	104,44±2,07	85,06±2,78 *	94,71±3,15 */**	86,79±1,87 *	97,42±2,89 **	86,04±2,76 *	109,88±5,37 **/**/**
Повільнодійні антиплазміни, %	93,65±2,68	68,71±1,08 *	81,14±2,97 */**	68,34±2,23 *	86,44±2,73 **	70,29±3,21 *	98,43±4,32 **/**/**
Урокіназна активність сечі, Е440/мл/год	42,66±2,17	29,07±0,95 *	35,62±1,68 */**	30,64±1,93 *	41,72±1,84 **/**	30,92±1,78 *	46,56±2,90 **/**

Примітка. * Різниця достовірна ($P < 0,001 - 0,05$) порівняно з групою здорових осіб.

** Різниця достовірна ($P < 0,001 - 0,05$) між показниками до і після лікування.

*** Різниця достовірна ($P < 0,001 - 0,05$) між показниками у контрольній та основній групах.

**** Різниця достовірна ($P < 0,001 - 0,05$) між показниками у 1-й та 2-й основних групах.

застосування системної ензимотерапії сприяє нормалізації активності лактатдегідрогенази, трансаміназ, показників білірубінового обміну, посиленню антитоксичної функції печінки [8].

Поліпшення функціонального стану печінки, ймовірно, також сприяє усуненню гемостазіологічних порушень і швидшому загоєнню виразкового дефекту при ВХ у хворих похилого та старечого віку.

Висновки

Отже, при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки і супровідним ураженням гепатобілярної

системи у хворих похилого та старечого віку призначення на тлі диференційованої базисної терапії вобензиму сприяє досягненню балансу між системами згортання та протизгортання крові; підвищенню ферментативної фібринолітичної активності, ефективного функціонуванню хагеманозалежної ланки фібринолізу на тлі збільшення активності активаторів плазміногену та продукції антиплазмінів. Вобензим також призводить до усунення виявів хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Вагоміших результатів досягнуто за одночасного призначення вобензиму з ербісолом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Василенко А.М., Швець С.В. Вплив вобензиму на стан мікрогемодинаміки у хворих на хронічний вірусний гепатит В // Ліки.— 1999.— № 3—4.— С. 9—11.
2. Веремеєнко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Лікарська справа.— 2000.— № 2.— С. 3—11.
3. Веремеєнко К.Н., Коваленко В.Н., Кизим А.И., Терзов А.И. Влияние полиэнзимных препаратов на фибриноген и фибрин // Укр. кардіол. журн.— 1999.— № 2.— С. 46—50.
4. Веремеєнко К.Н., Коваленко В.Н. (ред.) Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения.— К.: МОРИОН, 2000.— 320 с.
5. Дзвонковська В.В., Коваль Н.М. Стан системи гемостазу у хворих на дуоденальну виразкову хворобу у поєднанні з хронічним панкреатитом // Лікарська справа.— 1999.— № 2.— С. 50—53.
6. Коломоєць М.Ю., Шоріков Є.І. Вплив препарату "Вобензим" на показники протіоксидантного захисту та деякі функціонально-морфологічні властивості еритроцитів при токсичному ураженні печінки // Лікарська справа.— 1999.— № 5.— С. 124—128.
7. Корпан М.И., Корпан Н.Н., Чекман И.С., Фиалка В. Фармакологическое воздействие вобензима на свертываемость крови // Лікарська справа.— 1997.— № 4.— С. 70—72.
8. Корпан М.И., Корпан Н.Н., Чекман И.С., Фиалка В. Механизм лечебного действия вобензима при токсическом гепатите. Доп. Нац. АН України.— 1997.— № 9.— С. 184—187.
9. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.— М.: Медицина, 1993.— 160 с.
10. Мазуров В.И., Лил А.М., Стернин Ю.И. Системная энзимотерапия.— СПб: Моби Дик, 1995.— 206 с.
11. Осадчук М.А., Блинова Т.В. Особенности клиники, свертывающей и фибринолитической активности крови при эрозивном гастродуодените и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— № 8 (6).— С. 31—33.
12. Федів О.І. Зміни гемокоагуляційної ланки гомеостазу при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки за наявності супутнього ураження гепатобілярної системи та кровотечі у хворих різного віку // Буковинський мед. вісник.— 2001.— № 5 (1).— С. 104—110.

ВЛИЯНИЕ ВОБЕНЗИМА НА ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНА ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А.И. Федив, М.Ю. Коломоєць

У 31 больного язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в возрасте от 60 до 82 лет изучали влияние препарата "Вобензим" на состояние системы гемостаза. Установлено, что при язвенной болезни с сопутствующим поражением гепатобилиарной системы у больных пожилого и старческого возраста применение на фоне дифференцированной базисной терапии вобензима способствует достижению баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови; повышению ферментативной фибринолитической активности; эффективному функционированию хагеманозависимого фибринолиза на фоне увеличения активности активаторов плазминогена и продукции антиплазминов; устранению проявлений хронического синдрома дисеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Более существенные сдвиги получены при одновременном назначении вобензима и эрбисола.

THE EFFECT OF WOBENZYM ON CHANGES OF THE HEMOCOAGULATION LINK OF HOMEOSTASIS IN STOMACH AND DUODENUM PEPTIC ULCER IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE

O.I. Fediv, M.Yu. Kolomojets

The effect of the "Wobenzym" medication on the state of the haemostasis has been studied in 31 patients with stomach and duodenum peptic ulcer, aged 60 to 82 years. It has been established that Wobenzym administration in patients with peptic ulcer and hepatobiliary concomitant diseases against a background of differentiated basic therapy facilitates the creating of equilibrium between the coagulating and anticoagulating blood systems; an elevation of the enzymatic fibrinolytic activity; effective functioning of the Hageman-dependent link of fibrinolysis against a background of increased activity of plasminogen activators and antiplasmin production; the elimination of chronic intravascular blood coagulation syndrome manifestations. More significant results have been obtained in combined Wobenzym and Erbisol administration.