

USE OF INHIBITORS OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME
AND THE BETA-ADRENOBLOCKER METOPROLOL COMBINED
IN TREATMENT OF CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

L. G. Voronkov, T. E. Serdyuk, D. V. Ryabenko (Kiev)

Clinical-and-hemodynamic effects were studied of a supplementary use of a selective beta-adrenoblocker metoprolol in an ongoing therapy of chronic cardiac insufficiency (CCI) with inhibitors of the angiotensin-converting enzyme (ACEI) and diuretics. It has been found out that long (over 8 weeks) course of therapy supplemented with metoprolol results in improvement of the left ventricular systolic function and lowering of the functional class. Long-term administration of metoprolol enhances tolerance to a graded physical exercise in CCI patients, which observation is accompanied by a more economic character of its performance. The findings secured validate the expediency of a supplementary use of the β -adrenoblocker metoprolol in the routine regimen of the supporting treatment of CCI patients involving the use of ACEI plus a diuretic.

УДК 616.33-002.44-053.9:616.155.1]-085.35

Надійшла 23.05.2000

О. І. ФЕДІВ (Чернівці)

**ВПЛИВ “ВОБЕНЗИМУ®” НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ
ОКИСЛЮВАЛЬНО-ПРОТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ
ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ
НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ**

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології
(зав. — проф. М. Ю. Коломoeць) Буковинської медичної академії

Останнім часом в медичній практиці широко використовують ферментні препарати, принципово новим напрямом застосування яких є метод системної ензимотерапії. Його основу становить вплив збалансованої суміші гідролаз тваринного та рослинного походження на різноманітні ланки гомеостазу організму людини з метою усунення патологічних проявів захворювання [7, 12].

Основним (базисним) препаратом системної ензимотерапії є “Вобензим®”, що містить панкреатин, трипсин, хімотрипсин, ліпазу, амілазу, бромелайн, папайн та рутин. “Вобензим®” сприяє зменшенню набряку тканин, проникності судин, покращує мікроциркуляцію, фібриноліз, забезпечення тканин киснем і поживними речовинами, прискорює загоєння ран тощо. Завдяки зазначеним властивостям цей препарат застосовують для лікування захворювань органів дихання (пневмонії, гострого та хронічного бронхіту, бронхоектатичної хвороби), імунозапальних процесів (ревматоїдного артриту, реактивного артриту, системного васкуліту), ішемічної хвороби серця, захворювань органів травлення (гострого і хронічного панкреатиту, хронічного гепатиту, неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона) [5, 7, 8, 12].

Разом з тим у доступних джерелах інформації відсутні дані про механізм дії, доцільність, ефективність, показання та протипоказання до призначення “Вобензиму®” при виразковій хворобі (ВХ) із супутнім ураженням гепатобіліарної системи (ГБС).

Метою дослідження було вивчення впливу “Вобензиму®” на інтенсивність процесів вільнорадикального окислення ліпідів (ВРОЛ), стан захисних протирадикальних систем та деякі структурно-функціональні властивості еритроцитів при ВХ із супутнім ураженням ГБС у хворих похилого і старечого віку.

Дослідження проведені у 24 хворих на ВХ віком від 56 до 82 років з тривалістю захворювання від 3 до 35 років. Виразка локалізувалась переважно (у 19 хворих) в цибуліні дванадцятипалої кишки. У 5 пацієнтів виявлена ВХ шлунка з локалізацією виразки в антральному відділі або у тілі шлунка. Дослідження у хворих з так званою старечою виразкою (або симптоматичною) шлунка не проводили. У всіх обстежених ВХ супроводжувалась ураженням ГБС (хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, хронічним холециститом, холангітом). Обстежено також 14 практично здорових осіб.

Залежно від проведеного лікування хворих розподілили на групи: I (основна) — 9 хворих, які на фоні диференційованої базисної терапії (квартал по 40 мг 2 рази на добу протягом 2 тиж, у 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 седативні препарати у разі необхідності) отримували "Вобензим®" по 3 драже 3 рази на добу протягом 3 тиж; II (контрольна) — 15 хворих, яким призначали базисну терапію без "Вобензиму®".

Поряд з опитуванням хворих, фізичним обстеженням, клінічними, лабораторними, біохімічними, інструментальними, мікробіологічними, рентгенологічними дослідженнями використано ряд сучасних інформативних методів дослідження.

Ендоскопію стравоходу, шлунка та ДПК проводили за допомогою фіброгастроскопу фірми "Olympus" (Японія) згідно із загальноприйнятими методиками. Для ультразвукового дослідження органів черевної порожнини використовували апарати фірм "Aloka" і "Siemens". Кислотоутворювальну функцію шлунка досліджували за допомогою внутрішньошлункової рН-метрії.

Для виконання біохімічних досліджень кров у хворих брали з ліктьової вени вранці натще. Стабілізатором крові служив гепарин або 3,8% розчин цитрату натрію (у разі вивчення реологічних властивостей еритроцитів). Визначали вміст відновленого глутатіону (ВГ), малонового діальдегіду (МДА) без ініціації, а також з ініціацією НАДФН₂, аскорбіновою кислотою [3], активність глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП) [10], глутатіон-S-трансферази [11], глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) [6], супероксиддисмутази (СОД) [15]. Функціональний стан еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації [13], відносною в'язкістю еритроцитарної суспензії [13], пероксидною резистентністю [1]. Дослідження проводили в період загострення захворювання до початку лікування і в динаміці (через 3–5 тиж від початку лікування). Статистичну обробку результатів дослідження проводили на РС IBM 586 за програмою "STATISTICA 5.0".

Аналіз динаміки клінічних симптомів показав, що больовий синдром ліквідовано на (5,0±0,5)-й день (I група), на (8,0±0,19)-й день (II група); диспепсичний синдром — на (7,0±0,29)-й і на (9,0±0,24)-й день відповідно. При лікуванні "Вобензимом®" не виявлено побічних дій та ускладнень.

Результати дослідження інтенсивності процесів ВРОЛ та стану захисних протиоксидантних систем наведено в таблиці.

Аналіз отриманих даних показав, що вміст МДА в крові хворих на ВХ із супутнім ураженням ГБС суттєво підвищувався порівняно з віковою нормою (на 27–31%; $Z < 0,001$), що свідчить про неконтрольоване підсилення процесів ВРОЛ. Після лікування в I групі показник МДА різко зменшився до рівня, нижчого, ніж у практично здорових осіб ($P < 0,05$). У хворих контрольної групи підвищені показники концентрації МДА також зменшувались ($P < 0,05$) і від нормальних суттєво не відрізнялись.

Вищезазначені зміни дозволяють стверджувати, що лікувальний комплекс з "Вобензимом®" сприяє вираженому послабленню інтенсивності процесів ВРОЛ.

Рівень активних метаболітів кисню регулюється станом ферментативної та неферментативної протиоксидантних систем, від якого залежить вираженість процесів перекисного окислення ліпідів. Одним з найбільш потужних компонентів ферментативного протирадикального захисту є СОД, яка знешкоджує супероксидний аніон-радикал в клітинах шляхом його ферментативної дисмутації. Важливу роль у знешкодженні продуктів ВРОЛ відіграє система глутатіону, оскільки глутатіон і деякі глутатіонзалежні ферменти беруть участь у білковому обміні (синтезі білків і нуклеїнових кислот, захисті сульфгідрильних груп білка і клітинних мембран від окислення і зв'язування), впливають на проліферацію. Зокрема, ГП за участю ВГ каталізує процес розщеплення перекису водню до води. Реакції знешкодження продуктів пероксидної деградації поліненасичених жирних кислот, а також ендогенних токсичних сполук білкового походження, що утворюються внаслідок активації процесів ВРОЛ, опосередковуються глутатіонтрансферазою (ГТ). Відновлення окисле-

Вміст малонового діальдегіду в крові, показники стану захисних протиоксидантних систем та морфофункціонального стану еритроцитів при виразковій хворобі із супутнім ураженням гепатобіліарної системи в динаміці лікування препаратом "Вобензим®" ($M \pm m$)

Показник	Група обстежених				
	Практично здорові (n=14)	I (n=15)		II (n=9)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МДА (без ініціації), мкмоль/л	6,59±0,16	8,89±0,57**	5,71±0,34*/**	8,63±0,48**	6,42±0,61*
МДА (з ініціацією НАДФН ₂), мкмоль/л	10,54±0,25	13,54±0,81**	9,59±0,37*/**	13,68±0,63**	10,90±0,78*
МДА (з ініціацією аскорбатом), мкмоль/л	8,47±0,18	10,93±0,72**	7,51±0,42*/**	10,76±0,59**	9,07±0,40*/**
Відновлений глутатіон, ммоль/л	0,79±0,04	0,52±0,03**	0,75±0,04*	0,51±0,02**	0,63±0,03*/**
ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1 г Нб	274,45±26,52	130,47±14,02**	238,61±20,75*	135,81±12,23**	177,79±19,84*/**
ГТ, нмоль ГВ за 1 хв на 1 г Нб	97,88±4,67	186,84±12,59**	115,18±8,97*	179,77±11,61**	150,34±6,73*/**
ГР, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв на 1 г Нб	2,45±0,08	2,72±0,18	2,29±0,10*	2,75±0,14	2,58±0,09**
Г-6-ФДГ, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв на 1 г Нб	2,23±0,08	1,68±0,09**	2,55±0,12*/**	1,63±0,07**	1,96±0,11*/**
Супероксид-дисмутаза	2,38±0,06	1,51±0,12**	2,61±0,08*/**	1,47±0,09**	2,14±0,11*/**
Індекс деформування еритроцитів, ум. од.	1,91±0,07	1,05±0,06**	1,97±0,11*	1,02±0,07**	1,44±0,08*/**
Відносна в'язкість еритроцитарної суспензії, ум. од.	1,47±0,03	2,44±0,09**	1,39±0,04*	2,39±0,04**	1,96±0,10*/**
Пероксидна резистентність еритроцитів, %	5,33±0,15	11,51±0,65**	5,12±0,23*	11,77±0,52**	7,27±0,34*/**

*Достовірність різниці ($P < 0,001-0,05$) показників до і після лікування в одній групі. **Достовірність різниці ($P < 0,001-0,05$) порівняно з групою здорових. ***Достовірність різниці ($P < 0,001-0,05$) показників після лікування між основною і контрольною групами.

ної форми глутатіону відбувається за участю ГР з використанням НАДФН₂, що утворюється в пентозофосфатному циклі окислення вуглеводів, пусковим ферментом якого є Г-6-ФДГ [2].

Результати досліджень показали, що при ВХ із супутнім ураженням ГБС у хворих похилого і старечого віку до лікування спостерігається значне зменшення порівняно з віковою нормою вмісту ВГ (на 35,4%, $P < 0,001$), актив-

ності СОД (на 38,2%, $P < 0,001$), ГП (в 2 рази, $P < 0,001$), Г-6-ФДГ (на 26,9%, $P < 0,001$), підвищення активності глутатіон-S-трансферази (на 83,7%, $P < 0,05$). При дослідженні активності ГР виявлена тенденція до її підвищення ($P > 0,05$).

Після лікування у хворих I групи вміст ВГ в крові нормалізувався, достовірно відрізняючись від показників у II групі ($P < 0,05$), в якій він був на рівні, нижчому від вікової норми.

При включенні до лікувального комплексу "Вобензиму®" значно збільшувалась активність ГП (на 71,5%). Активність глутатіон-S-трансферази зменшувалась, досягаючи рівня норми. При цьому в контрольній групі зміни активності ГП та ГТ були менш вираженими.

У хворих основної групи динаміка показників активності Г-6-ФДГ також була позитивною (підвищилась у 1,5 рази і навіть перевищила вікову норму). В контрольній групі після лікування зберігалась тенденція до зниження активності Г-6-ФДГ і її показники достовірно відрізнялись від таких у I групі ($P < 0,05$).

Рівень активності ГР у хворих похилого і старечого віку, як зазначено вище, достовірно не змінювався. Але в I групі виявлена чіткіша, ніж у II, тенденція до зниження активності ГР.

Важливе значення мають зміни активності СОД в динаміці лікування. Отримані дані свідчать про її збільшення на 72,8% (до рівня вікової норми) у хворих основної групи, на 45,6% — у хворих контрольної групи. Різниця між I та II групами достовірна ($P < 0,01$).

З метою встановлення можливого взаємозв'язку між вираженістю процесів ВРОЛ, ступенем порушення функціонування систем протирадикального захисту та погіршенням реологічних властивостей еритроцитів при ВХ із супутнім ураженням ГБС визначали деякі показники морфофункціонального стану еритроцитів: пероксидну резистентність еритроцитів (ПРЕ), індекс деформування еритроцитів (ІДЕ) та коефіцієнт відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (КВЕС).

Встановлено, що у хворих похилого і старечого віку спостерігається збільшення ПРЕ (у 2,2 рази, $P < 0,001$), підвищення коефіцієнта ВВЕС (на 62,6%, $P < 0,001$), а також суттєве зменшення ІДЕ (на 46,6%, $P < 0,001$).

Виявлені зміни реологічних властивостей еритроцитів можуть призводити до порушень мікроциркуляції, підсилення гіпоксії в слизовій оболонці шлунка (СОШ) та ДПК (СО ДПК). А зниження кровообігу і гіпоксія, як відомо, спричиняють генерацію супероксидного аніон-радикалу (O_2) внаслідок швидкого і незворотного перетворення ксантиндегідрогенази в ксантиноксидазу [9, 16]. При ішемії порушується слизовий бар'єр СОШ і СО ДПК. Це, в свою чергу, призводить до зворотної дифузії іонів H^+ , що безпосередньо ушкоджує епітелій, а також підсилює розвиток внутрішньоклітинного ацидозу, збільшуючи ураження СОШ та СО ДПК, зумовленого продуктами ВРОЛ. Разом з тим продукти ВРОЛ можуть спричинити підвищення тону судин, яке поглиблює розлади мікроциркуляції та гіпоксії. Таким чином, виникає замкнуте коло патологічних змін, що обумовлюють виникнення виразкового дефекту [4, 14].

Після проведеного лікування у хворих I групи виявлено зменшення відсотка пероксидного гемолізу еритроцитів, коефіцієнта ВВЕС та підвищення ІДЕ до рівня вікової норми. У II групі спостерігалась подібна динаміка зазначених показників, однак ці зміни були менш вираженими і достовірно відрізнялись від таких у I групі ($P < 0,05$).

Отже, включення до лікувального комплексу препарату "Вобензим®" відіграє важливу роль у корекції порушень морфофункціональних властивостей еритроцитів, що, в свою чергу, збільшує функціональну ємність капілярів, зменшує прояви гіпоксії і утворення вільних радикалів у СОШ та СО ДПК. Поряд з покращанням функціонування систем протирадикального захисту виявлені позитивні зміни призводять до швидшого рубцювання виразкового дефекту. Так, якщо в основній групі загоєння виразки відбувалось протягом 24–30 днів у 72% хворих, а через 35–40 днів — у 81%, то в контрольній групі — відповідно у 45 та 54%.

Таким чином, застосування препарату "Вобензим®" у хворих на виразкову хворобу із супутнім ураженням гепатобіліарної системи похилого та старечого віку призводить до значного зменшення інтенсивності вільнорадикального окислення ліпідів та покращання функціонування захисних протирадикальних систем. Вплив "Вобензиму®" на протіоксидантний захист опосередкований позитивними змінами морфофункціонального стану еритроцитів.

С п и с о к л і т е р а т у р и

1. А.с. 1704083 G01N4726724/14 Способ оценки перекисной резистентности эритроцитов / Григорович Н. А., Мавричев А. С., Бычкова Ю. Г. и др. // Открытия, изобретения. — 1989. — № 14. — С. 16.
2. Барабой В. А., Сутковой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии / Под ред. Ю. А. Зозули. — К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. — Ч. 1. — 203 с.
3. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
4. Дегтярева И. И., Харченко Н. В. Язвенная болезнь. — К.: Здоровья, 1995. — 336 с.
5. Ганич Т. М., Ганич О. М., Керекеш Е. А., Чекман І. С. // Наук. вісник Ужгород. ун-ту: Сер. Медицина. — 1999. — Вип. 9. — С. 82–85.
6. Захарьин Ю. Л. // Лаб. дело. — 1967. — № 6. — С. 327–330.
7. Коваленко В. М. // Лікування і діагностика. — 1996. — № 4. — С. 33–37.
8. Корпан М. И., Корпан Н. Н., Чекман С. С., Фялалка В. // Лік. справа. Врacheб дело. — 1997. — № 4. — С. 70–72.
9. Лялков Б. Г., Ткачук Е. Н. // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 41, № 2. — С. 2–8.
10. Мещишен И. Ф. // Укр. биохим. журн. — 1982. — Т. 54, N 4. — С. 452–454.
11. Мещишен И. Ф. // Применение ферментов в медицине. — Симферополь, 1987. — С. 135.
12. Системная энзимотерапия / Под ред. В. И. Мазурова, А. М. Лиля, Ю. И. Стернина. — СПб: Моби Дик, 1995. — 206 с.
13. Федорова З. Д., Бессмельцев С. С., Котовщикова М. А. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод. рекомендации. — Л., 1989. — 13 с.
14. Эседов Э. М., Мамаев С. Н. // Клин. медицина. — 1998. — № 1. — С. 28–30.
15. Fried R. // Biochem. — 1975. — Vol. 57, N 3. — P. 657–660.
16. Smith S. M., Grisham M. B., Mancini E. A. et al. // Gastroenterology. — 1987. — Vol. 92, N 4. — P. 950–956

ВЛИЯНИЕ "ВОБЭНЗИМА®" НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А. И. Федив (Черновцы)

На основании результатов обследования 24 больных язвенной болезнью (ЯБ) пожилого и старческого возраста установлены особенности механизмов декомпенсации антирадикальной защиты, изменения морфофункциональных свойств эритроцитов при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующим поражением гепатобилиарной системы. Доказана необходимость включения в лечебный комплекс полиэнзимного препарата "Вобэнзим®", который способствует нормализации способности эритроцитов к деформации, уменьшению вязкости эритроцитарной суспензии у данных больных.

EFFECTS OF WOBENZIME ON CERTAIN INDICES FOR THE OXIDATION-ANTIOXIDATION HOMEOSTASIS AND ERYTHROCYTE MORPHOFUNCTIONAL STATUS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH PEPTIC ULCER

A. I. Fediv (Chernovtsy)

Some specificities of mechanisms of the antiradical defence decompensation have been ascertained together with changes in morphofunctional properties of red cells in gastric and duodenal ulcer concomitant with affection of the hepatobiliary system. The need has been demonstrated for supplementing the therapeutic complex with the polyenzymic preparation wobenzime that facilitates normalization of the red blood cells' ability to undergo deformation, lowering the degree of viscosity of the erythrocytic suspension in the above group of patients.