

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

О. І. Федів, М. Ю. Коломоєць

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

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

### Abstract

The effect of the Wobenzym medication on the state of the hemostasis has been studied in 31 patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum aged from 60 to 82 years. It has been established that the administration of Wobenzym to patients of elderly and senile age with duodenal and gastric peptic ulcer and concomitant diseases of the hepatobiliary system against a background of differentiated basic therapy facilitates to creating an 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 ponderable results are obtained when Wobenzym and Erbisol are administered simultaneously.

**Key words:** peptic ulcer, Wobenzym, hepatobiliary system, hemostasis, Erbisol, elderly and senile age.

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

### Вступ

Останнім часом збільшилася кількість експериментальних і клінічних досліджень впливу комплексних ферментних препаратів на процеси гемоконгуляції та фібринолітичну активність крові [4, 10]. Установленим є факт високої фібриногенолітичної активності засобів системної ензимотерапії [2, 3, 7] та їх позитивної дії на морфофункціональні властивості еритроцитів [6]. Безпечно застосування фермент-

них комбінацій *per os* може також використовуватися для покращання реологічних властивостей крові та мікроциркуляції [1].

Відомо, що виразкова хвороба (ВХ) супроводжується порушеннями гемоконгуляції та локального кровообігу [5, 11, 12]. Результати попередніх досліджень [11] підтверджують наявність виражених гіперкоагуляційних змін на фоні зниженої фібринолітичної активності крові при ВХ із супутнім ураженням гепатобіліарної системи (ГБС) у хворих похилого та старечого віку. У переважній більшості пацієнтів цієї вікової групи зареєстровані ознаки хронічного ДВЗ-синдрому. У зв'язку з цим застосування лікарських засобів системної ензимотерапії при зазначеній патології в цих хворих є патогенетично справдженим. Однак у доступній літературі відсутні відомості про ефективність призначення поліензимних препаратів при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки.

Мета дослідження — вивчення особливостей 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 проведені в 31 хворого на ВХ шлунка та ДПК віком від 60 до 82 років з тривалістю захворювання від трьох до 35 років. У всіх обстежених ВХ супроводжувалась ураженням ГБС (хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, хронічним холециститом, холангітом). Дослідження проведені також у дев'яти практично здорових осіб.

Залежно від проведеного лікування хворих поділили на три групи. Пацієнти 1-ї основної групи на фоні диференційованої базисної терапії

(квamatел по 40 мг 2 рази на добу протягом двох тижнів, у подальшому — по 40 мг на ніч; амоксицилін — по 1000 мг 2 рази на добу протягом одного тижня; метронідазол — по 0,25 г 4 рази на добу протягом одного тижня; антиагреганти, транквілізатори і седативні препарати за необхідності) одержували препарат Вобензим® («Mucos Pharma», Німеччина) — по 3 драже 3 рази на добу до їжі, запиваючи його 200 мл води. Хворим 2-ї основної групи призначали препарат Вобензим® («Mucos Pharma», Німеччина) по 3 драже 3 рази на добу та ербісол (ТОВ «ЭРБИС», м. Київ, Україна) — по 4 мл внутрішньом'язово перед сном через 2–3 години після їжі. В контрольну групу ввійшли пацієнти, яким призначалася базисна терапія 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 тромбoplastиновим часом (АПТЧ), рівнем фібриногену (ФГ) у плазмі крові, активністю антитромбіну III (АТ III), XIII фактора зсідання крові (XIII ФЗК). Визначали також фібринолітичну активність плазми крові (сумарну — СФА, неферментативну — НФА, ферментативну — ФФА), хагеманзалежний фібриноліз (ХЗФ), потенційну активність плазміногену (ПАПГ), інгібітори плазміну (ІП), швидкодючі (ШАП) і повільнодіючі (ПАП) антиплазміни, урокіназну активність сечі (УАС). Крім цього, досліджували рівень розчинних комплексів фібрин-мономеру (РКФМ) та ранніх продуктів деградації фібриногену (РПДФ) у плазмі крові, проводили паракоагуляційні тести (етаноловий та протамінсульфатний) [9]. Дослідження проводили в період загострення захворювання (до лікування) і в динаміці (через 3–5 тижнів від початку лікування).

Статистична обробка результатів дослідження здійснена на РС IBM 586 за допомогою програми «Statistica 5.0».

### Результати та їх обговорення

Результати досліджень наведено в табл. 1, 2. Встановлено, що призначення на фоні базисного диференційованого лікування препарату вобензим® приводить до подовження 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 зменшувалась дос-

товірно підвищена до лікування концентрація фібриногену (на 22,9 %). Підвищувалася також активність АТ III і XIII ФЗК — на 17,7 % та 32,2 % відповідно, досягаючи рівня вікової норми.

При одночасному призначенні 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 зсідання крові — на 49,7 %. При цьому всі показники достовірно не відрізнялися від нормальних величин.

У хворих контрольної групи зміни загального коагуляційного потенціалу крові були менш вираженими, після проведеного лікування зберігались 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 АТ III — на 13,4 %, XIII фактора зсідання крові — на 22,8 %. Концентрація фібриногену зменшилася на 14,7 %. Разом з тим СЧ, АПТЧ, активність АТ III та XIII ФЗК не досягали рівня вікової норми. Лише при порівнянні показників СЧ плазми крові, активності АТ III і XIII ФЗК після лікування в контрольній та 2-й основній групах виявлені достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ).

Досить показовими були зміни показників фібринолітичної активності плазми крові в динаміці лікування (табл. 2). Зокрема, СФА, знизилася до лікування, підвищувалася на 13 % (у контрольній групі), на 31,3 % (у 1-й основній групі), на 28,6 % (у 2-ї основній групі). ФФА підвищувалась на 37,5 %; 107 %; 81,9 % відповідно. Щодо НФА спостерігалось зменшення її показників до рівня вікової норми у хворих основних груп, а при призначенні базисної терапії її величини зменшувалися тільки на 5,2 %.

Потенційна активність плазміногену та урокіназна активність сечі зростали в динаміці лікування на 14,6 і 22,5 % (при призначенні базисної терапії), на 19,4 і 36,2 % (при призначенні вобензиму), на 13,9 і 50,6 % (при одночасному призначенні вобензиму і ербісолу). Час хагеманзалежного фібринолізу скорочувався на 9,7 %; 18,7 %; 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 групі), на 12,2 % (у 1-й основній групі), на 21,9 % (у 2-й основній групі). При цьому активність ШАП підвищувалась на 11,3 %; 12,2 %; 27,7 %, а ПАП — на 18,1 %; 26,5 %; 40 % відповідно.

Таблиця 1 — Зміни загального коагуляційного потенціалу крові при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки із супутнім ураженням гепатобіліарної системи в динаміці лікування препаратом «Вобензим®» у хворих похилого та старечого віку (M±m)							
Показники	Групи обстежених						
	Здорові особи (n=10)	Хворі на виразкову хворобу					
		Контрольна група (n=12)		Основна група I (n=9)		Основна група II (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**
Протромбінний 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**/**
Тромбінний 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±4,94**/**	128,51±5,23*	179,43±4,27**	125,39±4,54*	202,69±8,56**/**/****
Активованний парціальний протромбінний 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 зсідання 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: \* — відмінності достовірні ( $p < 0,001-0,05$ ) порівняно з групою здорових осіб; \*\* — відмінності достовірні ( $p < 0,001-0,05$ ) між показниками до і після лікування; \*\*\* — відмінності достовірні ( $p < 0,001-0,05$ ) між показниками у контрольній та основних групах; \*\*\*\* — відмінності достовірні ( $p < 0,001-0,05$ ) між показниками в 1-й та 2-й основних групах.

Щодо показників фібринолітичної активності плазми крові відмінності між контрольною та основними групами після лікування були вірогідними ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників хагеманзалежного фібринолізу й урокіназної активності сечі. А різниця між рівнем антиплазмінів у крові наприкінці терапії виявилася достовірною лише між контрольною та 2-ю основною групами ( $p < 0,05$ ).

Проведене лікування сприяло також зменшенню рівня РКФМ і РПДФ у плазмі крові

на 35,4 %; 66,6 % та 72 % у контрольній групі та в основних групах: 1-й і 2-й відповідно. При цьому тільки при застосуванні вобензиму та при одночасному призначенні з ним ербісолу зазначені величини досягали рівня вікової норми ( $3,25 \pm 0,25$  мкг/л). У контрольній групі після лікування вони вірогідно перевищували нормальні показники.

У контрольній групі в динаміці лікування відмічалася також негативізація етанолового та протамінсульфатного тестів, хоча у частини

Таблиця 2 — Характеристика фібринолітичної системи крові при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки із супутнім ураженням гепатобіліарної системи в динаміці лікування препаратом «Вобензим®» у хворих похилого та старечого віку (M±m)							
Показники	Групи обстежених						
	Здорові особи (n=10)	Хворі на виразкову хворобу					
		Контрольна група (n=12)		Основна група I (n=9)		Основна група II (n=7)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Сумарна фібринолітична активність плазми крові, E <sub>440</sub> /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, E <sub>440</sub> /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, E <sub>440</sub> /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**
Хагеманзалежний фібриноліз, хв	22,59±1,46	30,74±1,46*	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**/**/****
Повільнодіючі 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±4,27**/**/****
Урокіназна активність сечі, E <sub>440</sub> /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: \* — відмінності достовірні (p<0,001–0,05) порівняно з групою здорових осіб; \*\* — відмінності достовірні (p<0,001–0,05) між показниками до і після лікування; \*\*\* — відмінності достовірні (p<0,001–0,05) між показниками у контрольній та основних групах; \*\*\*\* — відмінності достовірні (p<0,001–0,05) між показниками у 1-й та 2-й основних групах.

хворих вони залишалися позитивними (у 25 % та 33,3 % випадків відповідно). При призначенні вобензиму протамінсульфатний тест був позитивним лише в одного хворого. У всіх хворих 2-ї основної групи паракоагуляційні тести після лікування були негативними, що свідчить про усунення проявів хронічного ДВЗ-синдрому.

Позитивний фармакотерапевтичний вплив вобензиму на гемокоагуляційну ланку гомеостазу при виразковій хворобі зумовлений наявністю в його складі серинових і цистеїнових протеаз, що мають високу фібринолітичну активність [3, 4], завдяки чому знижується вміст фібриногену і покращуються реологічні властивості крові та кровообіг у судинах шлунка і 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 регуляції зсідання крові й окисно-відновних процесів у тканинах [7].

Відомо також про антиоксидантну та гепатопротекторну дію вобензиму [6, 7]. Встановлено, що при експериментальному токсичному враженні печінки застосування системної ензимотерапії приводить до нормалізації активності лактатдегідрогенази, трансаміназ, показників білірубінового обміну, підсилення антиоксидантної функції печінки [8].

Покращання функціонального стану печінки цілком, імовірно, 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 за наявності супровідного враження гепатобіліарної системи у хворих похилого та старечого віку призначення на фоні диференційованої базисної терапії вобензиму сприяє досягненню балансу між зсідуючою та протизсідуючою системами крові, підвищенню ферментативної фібринолітичної активності, ефективному функціонуванню хагеманзалежної ланки фібринолізу на фоні збільшення активності активаторів плазміногену та продукції антиплазмінів. Вобензим також приводить до усунення проявів хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного

зсідання крові. Вагоміші результати досягнуті при одночасному призначенні 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: 9-11.
2. *Веремеєнко К. Н., Досенко В. Е., Кизим А. И., Терзов А. И.* О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии//Лікар. справа, — 2000. — 2: 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: 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//Лікар. справа, — 1999. — 2: 50-53.
6. *Коломієць М. Ю., Шоріков Є. І.* Вплив препарату «Вобензим» на показники протіоксидантного захисту та деякі функціонально-морфологічні властивості еритроцитів при токсичному ураженні печінки//Лікар. справа. — 1999. — 5: 124-128.
7. *Корпан М. И., Корпан Н. Н., Чекман И. С., Фиалка В.* Фармакологическое воздействие вобэнзима на свертываемость крови//Лікар. справа. — 1997. — 4: 70-72.
8. *Корпан М. И., Корпан Н. Н., Чекман И. С., Фиалка В.* Механизм лечебного действия вобэнзима при токсическом гепатите: Доповіді НАН України. — 1997. — 9: 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//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 1998. — 8 (6): 31-33.
12. *Федів О. І.* Зміни гемокоагуляційної ланки гомеостазу при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки за наявності супутнього ураження гепатобіліарної системи та кровотечі у хворих різного віку//Бук. мед. вісник. — 2001 — 5 (1): 104-110.