

# СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*А. Б. Зборовский, М. Ю. Стажаров, Е. Э. Мозговая  
Научно-исследовательский Институт клинической  
и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград*

Лечение ревматических заболеваний (РЗ) сегодня является одной из наиболее актуальных проблем в медицине. Большинство РЗ продолжает относиться к разряду неизлечимых. Имеющиеся в нашем арсенале лекарственные препараты, в лучшем случае, снижают активность и замедляют прогрессирование патологического процесса. В то же время сами они достаточно агрессивны. Наблюдается сближение потенциальной опасности самой болезни и ее патогенетического лечения.

В связи с этим ведется активный поиск новых эффективных методов и средств лечения, обладающих минимальными побочными эффектами. Одним из них является метод системной энзимотерапии (СЭТ), разработанный и внедренный в клиническую практику фирмой МУКОС Фарма (Германия). Метод основан на кооперативном воздействии целенаправленно составленных смесей гидролитических энзимов растительного и животного происхождения, оказывающих лечебное воздействие на ключевые процессы жизнедеятельности организма.

В настоящее время в ведущих научных центрах и клиниках России, стран ближнего и дальнего зарубежья накоплен большой опыт по применению СЭТ при различных РЗ. В ревматологии применяются два препарата - вобэнзим (панкреатин 100 мг, папаин 60 мг, бромелаин 45 мг, трипсин 24 мг, химотрипсин 1 мг, амилаза 10 мг, липаза 10 мг, рутин 50 мг) и флогэнзим (бромелаин 90 мг, трипсин 48 мг, рутин 100 мг).

## **Фармакокинетика и фармакодинамика.**

Долго существовало ошибочное представление о невозможности резорбции интактных макромолекулярных субстанций. На сегодняшний день разработаны достаточно специфичные и точные методы, доказывающие, что энзимы, так же как и другие макромолекулы, резорбируются из кишечника в кровь [53, 58, 63]

В процессе резорбции энзимы связываются с антипротеазами и образуют соответствующие комплексы. Из всех известных на сегодняшний день связывающих протеаз плазмы крови наиболее важными являются  $\alpha$  1-антитрипсин и  $\alpha$  2-макроглобулин [26].

После образования комплексов антигенные детерминанты протеаз оказываются замаскированными, но при этом не инактивируются. Более того, эти комплексы оказывают направленные фармакологические воздействия [26, 28, 29, 30, 43, 54, 56, 60, 64].

Фармакологическая эффективность препаратов СЭТ была продемонстрирована на объективных, стандартизованных моделях, при проведении экспериментов на животных и в клинических испытаниях. Комбинированные энзимные препараты оказывают клинически значимые противовоспалительное, противоотечное, иммуномодулирующее,

аналгезирующее действия, фибринолитический и тромболитический эффекты, улучшают реологические свойства крови.

## **Влияние на систему свертывания крови.**

Комбинированные энзимные препараты усиливают фибринолиз посредством активации плазминогена, который содействует деполимеризации, изменению качества фибрина и растворению микротромбов [38, 40]. Опыты показали, что фибриновый сгусток растворяется со скоростью, пропорциональной концентрации вобэнзима в растворе [39]. Имеются данные об уменьшении под влиянием СЭТ агрегационной способности тромбоцитов за счет снижения концентрации тромбоксана и блокирования АДФ-зависимой агрегации [44]. В перекрестном двойном слепом исследовании было отмечено, что при замедлении скорости кровотока вобэнзим существенно улучшает реологические свойства крови [34, 35]. После 7 дней приема препарата уменьшились вязкость сыворотки и плазмы крови, агрегационная способность эритроцитов, через 2 нед значительно повысилась способность эритроцитов изменять свою форму в процессе миграции по микроциркуляторному руслу. Понижая вязкость крови и улучшая ее реологические свойства, энзимы способствуют улучшению кровоснабжения органов и тканей и, соответственно, улучшению их трофики.

## **Противовоспалительное действие.**

Влияние энзимов на воспаление является многосторонним: они способствуют удалению поврежденных клеток, некротического материала, а инактивируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины), ограничивают отек и уменьшают боль. Под действием протеолитических ферментов на лейкоцитах и эндотелиальных клетках снижается плотность молекул адгезии (ICAM-1, Mac-1, Mel-14), что прекращает приток лейкоцитов и их активацию в пораженном воспалением интерстиции [37, 45, 49, 55]. Энзимы усиливают фагоцитарную активность макрофагов [36, 65, 66, 67], расщепляют иммунные комплексы [61, 62], модулируют активность цитокинов [17, 31, 32, 46].

Улучшение реологических свойств крови под влиянием ферментов способствует восстановлению микроциркуляции в зоне воспаления, что повышает качество снабжения ткани кислородом и питательными веществами. Энзимы не подавляют воспаление, а оптимизируют его течение, препятствуя переходу в хроническую форму, ускоряя естественные процессы заживления [50, 64].

Противовоспалительный эффект комбинированных энзимных препаратов изучался на различных экспериментальных моделях [52, 54]. При сравнительном исследовании [33] эффективности применения флогэнзима и ибупрофена на модели ревматоидного артрита (РА) у мышей, иммунизированных коллагеном II типа, была продемонстрирована равная противовоспалительная активность препаратов при более выраженном протективном воздействии на хрящ флогэнзима.

Адрес для переписки:

400138, Волгоград, ул. Землячки, д.76

ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии  
РАМН

Тел.: (8442) 35-56-48 Факс:(8442)93-42-11 E-mail:

rhemna@vlink.ru

**Противоотечный эффект.**

Энзимные препараты способны ускорить рассасывание уже существующего отека, а при профилактическом приеме существенно уменьшают его интенсивность. Протеиназы расщепляют экстравазально отложенный фибрин, снижают повышенное онкотическое давление в пораженной ткани. Расщепление тромбов улучшает микроциркуляцию, что, в свою очередь, ускоряет удаление из кровяного русла продуктов распада. В препаратах вобэнзим и флогэнзим действие энзимов усилено рутином, который стабилизирует эндотелий сосудов и препятствует экстравазации [20].

**Иммуномодулирующие эффекты.**

Известно о многостороннем влиянии энзимов на иммунную систему. По свидетельству авторов [7] энзимные смеси соответствуют всем требованиям ВОЗ к оптимальным иммуномодуляторам. Препараты СЭТ модулируют активность ряда противовоспалительных цитокинов (ИЛ-β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.). В зависимости от функционального состояния иммунной системы протеолитические ферменты могут увеличивать продукцию цитокинов, стимулируя иммунные клетки [32,31], или снижать высокое содержание полимеризованных цитокинов [46]. Энзимы подавляют экспрессию цитокиновых рецепторов на "клетках-мишенях", поддерживая тем самым их оптимальную концентрацию, что является одним из регуляторных механизмов, противодействующих реализации провоспалительных эффектов цитокинов на системном уровне [17]. Помимо этого, гидролазы, входящие в состав препаратов СЭТ, снижают активность различных адгезивных рецепторов, подавляют экспрессию молекул адгезии [37,41,45,49,55]. При снижении плотности адгезивных молекул уменьшается интенсивность миграции иммунных клеток, а также активность иммунновоспалительного процесса [27,42,68]. Под воздействием гидролитических энзимов возрастает активность естественных киллерных клеток - на 1300%, макрофагов - на 700% [51]. Фагоцитарная активность моноцитов-макрофагов и нейтрофилов повышается за счёт увеличения способности их Fc-рецепторов к взаимодействию с антигенами и клетками [65,66,67].

Результатом СЭТ является снижение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, а также предупреждение их осаждения и связывания с тканями, мобилизация иммунных депозитов из тканей и их последующая быстрая элиминация [61, 62].

В последние годы проведено несколько исследований, посвящённых изучению влияния вобэнзима на иммунологический статус больных РА. При рандомизированном исследовании в динамике показана тенденция к нормализации исходно нарушенных показателей иммунного ответа (НСТ-теста спонтанного и индуцированного ФГА, фагоцитарного числа, Т-хелперной и Т-супрессорной активности, ЦИК, комплементарной активности(СН<sub>50</sub>), уровней иммуноглобулинов, поглотительной функции, уровней Е-РОК, ЕАС-РОК, компонентов С3 и С4) [9].

Применение полиэнзимных препаратов в комплексном лечении РА сопровождается снижением до нормальных значений CD3+, CD4+, CD7+, -клеток, а также клеток, экспрессирующих антигены HLA-DR, CD16 и CD25, что позволяет в большей степени снижать активацию Т-клеток и, тем самым, улучшать течение заболевания [18]. Вобэнзим рекомендуется к использованию в ревматологической практике в качестве иммуномодулирующего средства [19].

**Аналгетическая активность.**

Первичный аналгетический эффект энзимных препаратов обусловлен прямым гидролитическим расщеплением брадикинина. Вторичный же аналгетический эффект объясняется снижением онкотического давления и напряжения тканей, уменьшением отека, улучшением микроциркуляции и, как следствие, увеличением их оксигенации [65,66,67].

**Клиническое применение.**

**Ревматоидный артрит.**

В ряде исследований проводили оценку возможностей применения препарата вобэнзим в комплексном лечении РА. Было подтверждено, что включение вобэнзима в схему лечения РА усиливает эффективность базисных средств.

При сравнительном рандомизированном исследовании [3] выявлена большая эффективность лечения в подгруппе больных, получавших метотрексат (МТ) + вобэнзим.

Больные РА были разделены на 2 группы: первая получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и МТ в дозе 5 - 7,5 мг/нед, вторая - НПВП, МТ и вобэнзим в дозе 30 драже/сут в течение первого месяца и 21 драже/сут - в течение последующих 5 месяцев [13,15]. У пациентов второй группы отмечалось более быстрое (через месяц от начала лечения) и явное уменьшение отечности суставов, сокращение времени утренней скованности, уменьшение суставного индекса, индексов Ричи и Ли, что способствовало существенному улучшению качества жизни обследуемых пациентов. "Хороший" и "удовлетворительный" эффекты в группе больных, получавших вобэнзим, по мнению пациентов и оценке врачей, наблюдался у 77% обследованных. При этом эффективность терапии у больных второй группы с быстропрогрессирующим вариантом РА была выше, чем при медленно прогрессирующем течении болезни, что, по-видимому, отражает общую тенденцию к более быстрому регрессу иммунновоспалительной активности у больных с выраженными проявлениями заболевания.

На фоне СЭТ наблюдалось нарастание концентрации гемоглобина и количества эритроцитов периферической крови, более значимое снижение уровня СОЭ, глобулинов и IgM. По истечении трехмесячного курса терапии у пациентов обеих групп наблюдалось достоверное снижение содержания ЦИК в сыворотке периферической крови (у больных первой группы снижение концентрации иммунных комплексов после лечения составило 30,3%, у больных второй группы - 42,2%). Особенностью динамики содержания ЦИК на фоне приема вобэнзима было некоторое проходящее повышение концентрации иммунных комплексов в сыворотке крови в течение первого месяца лечения, что могло быть связано со способностью энзимов "вымывать" иммунные комплексы, фиксированные в тканях, а также расщеплять их дисульфидные связи, увеличивая тем самым количество ЦИК за счет их фрагментации. Данное наблюдение, по-видимому, может свидетельствовать в пользу необходимости проведения таким больным плазмафереза в начале курса СЭТ.

Важным негативным фактором терапии является наличие и выраженность побочных эффектов, развитие которых зачастую вынуждает врача отменять тот или иной препарат. У больных РА, получавших традиционную базисную терапию, различные побочные эффекты наблюдались в 44,7% случаев, в то время как у больных, в схему лечения которых был включен вобэнзим, - в 31,8%. Вместе с тем незначительные количественные различия показателей не отражали характер побочных эффектов - в то время как у 8 пациентов 1-й группы базисные препараты были отменены из-за развившейся лейкопении (3 случая), нефропатии (3 случая), диспепсического синдрома (1 случай) и обострения хронического холецистита (1 случай), то для купирования побочного эффекта вобэнзима (учащение стула у 5 больных) достаточно было снизить дозу препарата в 2 раза (с 30 до 15 драже/сут.) [14].

По данным Токаревой Л.В. с соав. [24] применение вобэнзима в комбинации с МТ и НПВП позволило снизить дозу НПВП на 50-80% (уже через 5-7 дней после начала приёма препарата), МТ вдвое (до 2,5-5 мг/нед), а у 30% больных впоследствии отменить МТ. Представляется чрезвычайно важным, что включение в схему лечения больных РА вобэнзима улучшает переносимость базисной терапии, позволяет назначать базисные препараты и НПВП длитель-

но и в меньших дозах, что не только сокращает возможность нежелательных побочных эффектов, но и исключает наиболее серьезные из них (гепато- и нефротоксическое действие, лейкопению, реактивацию инфекций и т.д.) Такая терапия приводит к стойкой и длительной ремиссии заболевания.

Тем не менее она полностью не решает проблему устранения побочных действий базисных средств при РА. В связи с этим представляют интерес работы, рассматривающие возможность использования в качестве базисных самих полиэнзимных препаратов системного действия. Согласно исследованиям [2, 11], проводившимся у больных с непереносимостью ранее назначенных препаратов золота и МТ, а также с минимальной активностью и легким течением РА при длительном (в течение 12 мес) приеме вобэнзима был получен клинический эффект, сопоставимый с эффектом тауредона или МТ, при лучшей переносимости полиэнзимного препарата. Как свидетельствуют публикации, вобэнзим проявляет себя как эффективное противовоспалительное и иммуномодулирующее средство с базисными свойствами.

В рандомизированном двойном слепом клиническом мультицентровом исследовании сравнена эффективность и безопасность флогэнзима и сульфасалазина при РА [57]. В обеих группах пациентов получена статистически достоверное снижение суставного индекса, продолжительности утренней скованности, болей в покое и при движении, а также улучшение функционального состояния. Результаты подтвердили терапевтическую эффективность флогэнзима и его лучшую переносимость в сравнении с сульфасалазином.

Таким образом, использование препаратов СЭТ в комплексном лечении РА повышает эффективность, уменьшает побочные действия и позволяет снизить дозы традиционных базисных препаратов, НПВП, что особенно целесообразно у больных с множественными висцеральными поражениями, высокой активностью, быстро прогрессирующим течением, резистентными к терапии формами заболевания. Кроме того, вобэнзим или флогэнзим (в варианте монотерапии) могут назначаться больным с РА с минимальной степенью активности и легким течением заболевания, а также некоторым больным, имеющим противопоказания к иммуносупрессивной терапии в связи с тяжелым анемическим синдромом, цитопенией различной степени выраженности и др. [14].

#### Реактивные артриты.

Несомненный интерес представляет использование препаратов вобэнзим и флогэнзим в комплексной терапии с антибиотиками у больных урогенными реактивными артриты, развившимися на фоне хламидийной инфекции. Включение в схему вобэнзима в дозе 24 драже/сут в течение 30 дней и флогэнзима в дозе 9 драже/сут в течение 2-х месяцев лечения способствовало более выраженному снижению клинико-лабораторных проявлений воспалительной активности заболевания. Эффективность элиминации хламидий (уреаплазмы) к концу 2-го месяца наблюдения составила 74,3%, что было на 22,7% выше, чем у лиц, не получавших энзимотерапию [10,12].

В настоящее время появились сообщения об использовании вобэнзима в качестве провокационной пробы для определения бессимптомных форм урогенитальных инфекций. Вероятным механизмом действия ферментов является их раздражающее действие на простатический секрет, что улучшает его отток и появление возбудителей на наружных слизистых. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования препаратов СЭТ не только в лечении урогенных артритов, но и для повышения эффективности методов определения этиологии этих заболеваний. Актуальность данной проблемы требует ее дальнейшего изучения [23].

#### Остеоартроз (ОА).

В рамках рандомизированного двойного слепого клинического исследования сравнивалась эффективность применения вобэнзима и диклофенака у больных гонартрозом с явлениями синовита [59]. В течение 5 недель первая группа больных принимала вобэнзим (по 7 драже 4 раза в день), вторая группа - диклофенак (по 50 мг 2 раза в день). В заключительном обследовании в обеих группах был отмечен равноценный клинический эффект: уменьшение "стартовых" болей, болей при активных и пассивных движениях, в покое, при нагрузке, в ночной период и при пальпации, увеличение подвижности коленного сустава. Переносимость вобэнзима была лучшей, чем диклофенака, побочных эффектов на фоне СЭТ не наблюдалось. Аналогичные результаты получены и другими авторами [5].

Имеется ряд работ, в которых рассмотрена возможность сочетанного применения у больных ОА НПВП и вобэнзима. В этом случае нарастание клинического эффекта наблюдалось после 3-х недель лечения, что позволяло уменьшить дозу противовоспалительных средств [22]. Использование вобэнзима (15-21 драже/сут) в сочетании с НПВП способствовало на 42% большему регрессу болевого синдрома (по визуальной шкале боли), чем монотерапия НПВП [10].

Выраженная клиническая эффективность энзимных препаратов в сочетании с хорошей переносимостью определяет перспективы использования СЭТ в данной группе больных.

#### Плечелопаточный периартрит.

В двойном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность флогэнзима и диклофенака при плечелопаточном периартрите [47]. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа принимала флогэнзим (по 3 драже 2 раза в день), 2-ая - диклофенак (по 50 мг 2 раза в день). Через 3 недели в обеих группах уменьшились боли в покое, при движении, надавливании, в ночной период, улучшилась функция плечевых суставов. Было доказано, что терапия флогэнзимом не менее эффективна, чем терапия диклофенаком, при лучшей переносимости ферментного препарата.

#### Системная красная волчанка (СКВ).

Использование полиэнзимных препаратов в комплексной терапии СКВ позволяет существенно улучшить результаты лечения, способствует более быстрому регрессу клинико-лабораторных показателей иммуновоспалительной активности заболевания [16].

В исследовании [4], выполненном с применением рандомизации, больным СКВ с поражением почек (нефротический, гипертонический, смешанный вариант гломерулонефрита, нефрит с изолированным мочевым синдромом) к проводимой терапии циклофосфамидом (6 пульсов в дозе 750-1000 мг/м<sup>2</sup> на 1-й, 4-й, 8-й, 14-й, 20-й, 26-й неделе лечения) и преднизолоном (20 мг/сут per os) был добавлен вобэнзим (по 3 драже 3 раза/сут). Через 26 недель лечения произошло значительное улучшение в 63,3 %, улучшение в 27,3 % наблюдений, тогда как в контрольной группе (больные, в комплекс лечения которых вобэнзим не включался) эти показатели соответствовали 53,3 % и 33,3%. Таким образом, изучаемые схемы лечения по общей эффективности были примерно идентичными (90,9% и 86,6%), а по показателю значительных улучшений схема, включающая вобэнзим, несколько превосходила контрольную.

В обеих группах произошло статистически значимое снижение активности СКВ по SLAM, уровням СОЭ, фибриногена,  $\gamma$ -глобулинов, протеинурии, азотемии, повышение белков крови, клиренса креатинина. На фоне СЭТ отмечалось более существенное снижение антител к нативной ДНК, ЦИК и повышение ХВТ-теста. Цитопении и диспепсические расстройства (16,5% случаев), инфекционные осложнения (9,1% случаев) значительно реже возникали

при назначении вобэнзима, чем в контрольной группе (26,7% и 26,6% случаев соответственно).

Оценивая терапевтический эффект вобэнзима, можно констатировать и хорошую переносимость препарата у большинства больных СКВ, и уменьшение на его фоне частоты лекарственных осложнений от применения иммунодепрессантов.

Следует отметить, что в ряде случаев использования СЭТ при СКВ представлялось возможным в 2 раза снизить дозу вольтарена, уменьшить суточную дозу преднизолона с 15-20 мг - до 5-10 мг [16].

Таким образом, включение вобэнзима в комплекс лечения СКВ следует рассматривать как несомненно терапевтически полезное при быстропрогрессирующих вариантах течения, высокой активности заболевания с тяжелыми висцеральными проявлениями. СЭТ позволяет снизить дозы НПВП и глюкокортикоидов и является методом выбора при плохой переносимости или недостаточной эффективности цитотоксических средств.

#### Фибромиалгия.

Заболевание это в настоящее время достаточно распространено. Однако выбор эффективного лечебного подхода и реабилитации больных продолжает оставаться серьезной проблемой для практикующих врачей. В литературе имеются данные о положительном опыте применения СЭТ у больных с фибромиалгическим синдромом [21].

Нами в лаборатории диагностики и лечения заболеваний околоуставных мягких тканей накоплен положительный опыт применения СЭТ у больных с фибромиалгией. Под нашим наблюдением находились 32 женщины в возрасте от 32 до 54 лет, у которых диагноз первичной фибромиалгии соответствовал диагностическим критериям. Продолжительность болезни у них составляла от 3-х до 16-ти лет. Больным в течение 4-6 недель проводилась СЭТ препаратом вобэнзим: по 4-6 драже/сут.

Результаты обследования больных до и после лечения показали, что у 92,7% больных наблюдалась положительная динамика клинических показателей. Средние значения болевого мышечного индекса, утомляемости и скованности претерпели наибольшие изменения, менее значительно снизилась интенсивность головной боли и степень нарушения сна. Число болезненных точек после лечения достоверно уменьшалось ( $p < 0,01$ ). Все больные отметили значительное улучшение самочувствия, повышение работоспособности, улучшение эмоционального статуса. Наблюдалась положительное влияние проведенного лечения на вегетативную сферу: больные отмечали уменьшение парестезий, ощущения отека и похолодания конечностей, диспепсических расстройств.

#### Детские ревматические заболевания.

Работ по изучению эффективности энзимов в педиатрической ревматологии немного. В то же время полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования полиэнзимных препаратов системного действия у детей.

В открытое пилотное 6-месячное исследование было включено 10 больных с ювенильным хроническим артритом (ЮХА) [25]. Больные получали 15 драже вобэнзима в день в сочетании с одним из препаратов НПВП. Под влиянием вобэнзима произошло снижение болевых ощущений в суставах в состоянии покоя, а также уменьшение чувствительности при пальпации. Наблюдали существенное снижение СОЭ (в среднем с 27,5 мм/ч до 11,9 мм/ч). Реализация лечебного потенциала препарата начиналась, как правило, через 4-5 месяцев. Одновременно отмечено влияние испытуемого средства на системные проявления ЮХА. Побочных эффектов терапии вобэнзимом ни у одного из пациентов на фоне лечения не было отмечено.

Еще одно 6-месячное открытое сравнительное испытание посвящалось оценке возможностей использования вобэнзима в комплексном лечении детей с ювенильной скле-

родермией [8]. В основной группе детей вобэнзим назначался по 4-6 драже (в зависимости от возраста) 3 раза в день. Обязательным условием было исключение из терапии за последние 2 мес D-пеницилламина (купренила) или других базисных препаратов. В соответствии с протоколом исследования допускалось использование пролонгированных форм нифедипина в постоянной дозе в течение испытания, а также назначение местной лазерной терапии и ГБО во время стационарного лечения. Контроль составили дети, лечение которых проводилось по общепринятым схемам (купренил или МТ, лидаза, сосудистые препараты; лазерная терапия и электрофорез с ронидазой, ЛФК и массаж). У детей, получавших вобэнзим, по сравнению с контрольной группой через 6 мес отмечено более существенное уменьшение суммарной площади очагов склеродермии (14,3% против 5,6%), толщины кожной складки, характеризующей инфильтративно-индуративные изменения в коже (33,2% против 4,7%). При наблюдении в катмнезе до 1 года отмечалось значимое уменьшение суммарной площади участков атрофии кожи при лечении вобэнзимом по сравнению с контрольной группой (33,6% против 7,2%). Нарастание минутного объема крови в дистальных отделах конечности при использовании вобэнзима сопровождалось существенным уменьшением субъективных проявлений синдрома Рейно. В контрольной группе существенного улучшения как инструментальных, так и клинических проявлений синдрома Рейно не произошло. Переносимость вобэнзима была хорошей и ни у одного больного не отмечалось побочных эффектов. Все дети основной группы и их родители высоко оценили переносимость и эффективность вобэнзима.

В литературе также имеются данные об успешном применении вобэнзима у детей с другими системными поражениями соединительной ткани. Полученные результаты позволяют говорить о возможном расширении показаний к проведению СЭТ в детской ревматологии.

#### Побочные эффекты и тактика лечения.

Обычно препараты СЭТ переносятся хорошо. Однако при применении больших доз иногда появляется метеоризм и чувство недомогания. Этого можно избежать, разделив дневную дозу на большее количество приемов. В очень редких случаях возможна аллергическая кожная реакция, исчезающая сразу после прекращения приема лекарства.

Необходимо учитывать индивидуальные различия в интенсивности всасывания энзимных препаратов при подборе их дозировки. У некоторых пациентов лечение нужно начинать с низких доз, постепенно увеличивая их до той оптимальной дозы, при которой не наступают нежелательные побочные эффекты.

Абсолютным противопоказанием к применению СЭТ является повышенная чувствительность к содержащимся в препаратах веществам, относительным противопоказанием - тяжелые нарушения свертываемости крови.

При исследовании в динамике содержания ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы, трипсина и ингибитора трипсина) статистически достоверных различий между группами больных РА, получавших традиционную терапию и комбинированную с включением вобэнзима, выявлено не было. Синдром "отмены" у больных, в течение длительного времени принимавших энзимные препараты, не зарегистрирован [14].

Проведенные исследования показали, что в арсенале противоревматических средств появился новый достаточно эффективный противовоспалительный и иммуномодулирующий препарат с возможными базисными свойствами - вобэнзим. Можно утверждать, что СЭТ действительно представляет собой альтернативный метод лечения широкого спектра РЗ, в том числе и в педиатрической ревматологии. СЭТ характеризуют клиническая эффективность в сочетании с хорошей переносимостью высоких доз при длительном применении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воропай Л.А., Скоблякова М.Е. Системная энзимотерапия ревматических заболеваний у детей. Материалы II сибирской научно-практической конференции по актуальным проблемам фармакологии, Новосибирск, 1997, 78-79.
2. Гроппа Л.Г., Лупан М.В. Эффективность вобэнзима при лечении ревматоидного артрита. Тезисы III Съезда ревматологов России, Рязань, 2001, 106, 30.
3. Гроппа Л.Г., Лупан М.В. Эффективность комбинированного базисного лечения серопозитивного ревматоидного артрита. Тезисы III Съезда ревматологов России, Рязань, 2001, 105, 30.
4. Демин А.А., Кудрявцева И.В., Сентякова Т.Н. Вобэнзим и ударные дозы циклофосфида в лечении системной красной волчанки с поражением почек. Материалы II сибирской научно-практической конференции по актуальным проблемам фармакологии, Новосибирск, 1997, 34-35.
5. Денисов Л.Н. Обоснования к применению и клиническая эффективность сои, авокадо и энзимотерапии при деформирующем остеоартрозе. Тезисы докладов VI Росс. Нац. Конгресса "Человек и лекарство", М., 1999, 151.
6. Денисов Л.Н. Энзимотерапия ревматических заболеваний. *Materia Medica*, 1995, 1(5), 49-55.
7. Денисов Л.Н., Хохлова Ю.В., Каратеев Д.Е. Эффективность энзимотерапии при ревматических заболеваниях. Тезисы докладов III Росс. Нац. Конгресса "Человек и лекарство", М., 1996, 108.
8. Кельцев В.А., Просвилов Е.Ю., Грязнов М.В. Повышение эффективности комплексного лечения ювенильной склеродермии с помощью вобэнзима. Новые аспекты системной энзимотерапии. Сб. научных работ. Под редакцией В.А. Виссарионова, М., Трилада-Фарм, 2001, 80-85.
9. Клубова А.Ф., Гавриленко Т.И., Корнилина Е.М. Влияние вобэнзима на состояние локального и системного иммунитета больных ревматоидного артрита. Материалы II Национального Конгресса ревматологов Украины, Киев, 1997, 98-99.
10. Коваленко В.Н., Терзов А.И., Головацкий И.В., Махонькова О.Л. Вобэнзим: стратегия и тактика в лечении ревматических заболеваний суставов. Материалы II Международной конференции по системной энзимотерапии., Спб., Моби Дик, 1996, 43-46.
11. Креминская И.К., Терзов А.И., Головацкий И.В., Махонькова О.Л. Оценка эффективности базисной терапии ревматоидного артрита препаратами вобэнзим и тауредон. Материалы II Национального Конгресса ревматологов Украины, Киев, 1997, 132.
12. Лиля А.М., Мазуров В.И. Оптимизация лечения больных реактивными артритом с использованием системной энзимотерапии. Тезисы III Съезда ревматологов России, Рязань, 2001, 63.
13. Мазуров В. И., Денисов Л.Н., Лиля А.М., Хохлова Ю.В. Применение системной энзимотерапии в комплексном лечении ревматоидного артрита. Тезисы докладов IV Росс. Нац. Конгресса "Человек и лекарство", М., 1997, 78.
14. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). СПб., Масс Медиа, 2000, 66-69.
15. Мазуров В. И., Лиля А.М., Стернин Ю.И. и др. Значение системной энзимотерапии в комплексном лечении ревматоидного артрита. *Клинич. ревматол.*, 1997, 1, 29-32.
16. Мазуров В.И., Лиля А.М., Стернин Ю.И., Раймуев К.В. Системная энзимотерапия в комплексном лечении ревматических заболеваний. Материалы II Международной конференции по системной энзимотерапии, Спб., Моби Дик, 1996, 31-42.
17. Мазуров В.И., Лиля А.М., Столов С.В. и др. Иммунологические аспекты системной энзимотерапии. Труды Всероссийской конференции "Проблемы медицинской энзимологии", М., 2002, 152-153.
18. Мазуров В.И., Семенова Е.В., Шемеровская Т.Г. и др. Влияние полиэнзимных препаратов на субпопуляции CD-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом. Материалы Юбилейной конференции, посвященной 15-летию НИИ КиЭР РАМН, Волгоград, Офсет, 2000, 89.
19. Ревматические болезни. Руководство для врачей Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. М., Медицина, 1987, 288.
20. Системная энзимотерапия в ревматологии. Практическое руководство для врачей. СПб., Некоммерческое партнерство издателей Санкт-Петербурга, 2000, 12.
21. Сороцкая В.Н. Применение энзимотерапии при фибромиалгическом синдроме у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Актуальные проблемы современной ревматологии. Сб. научных работ. Под ред. А.Б. Зборовского, Волгоград, Царицын, 2001, 143.
22. Сороцкая В.Н., Беляева Е.А., Ульянова Е.В. и др. Опыт применения вобэнзима в Тульском областном ревматологическом центре. Актуальные проблемы современной ревматологии. Сб. научных работ. Под ред. А.Б.Зборовского, Волгоград, Царицын, 2001, 144.
23. Татаркина Н.Д., Борисенко Е.А., Мучкаева Э.В. Возможности препаратов системной энзимотерапии в повышении качества этиологической диагностики урогенных артритов. Актуальные проблемы современной ревматологии. Сб. научных работ. Под ред. А.Б.Зборовского, Волгоград, Царицын, 2001, 155.
24. Токарева Л.В., Сизыкина Л.П. Эффективность различных комбинаций противоревматических препаратов при лечении ревматоидного артрита. Актуальные проблемы современной ревматологии. Сб. научных работ. Под ред. А.Б.Зборовского, Волгоград, Царицын, 2001, 156.
25. Шайков А.В., Столярова А.В., Мовсисян Г.Р., Денисов Л.Н. Вобэнзим в комплексной терапии ювенильного хронического артрита. Материалы II Международной конференции по системной энзимотерапии, Спб., Моби Дик, 1996, 47-53.
26. Barret A.J., Starkey P.M. The interaction of  $\beta$ 2-M with proteinases. *Biochem. J.*, 1973, 133, 709.
27. Berg E.L., Fromm C., Merlose J. et al. Antibodies cross-reactive with Eand P-selectin block both Eand P-selectin function. *Blood*, 1995, 85 (1), 31-37.
28. Bohe M., Borgstrom A., Genell S., Ohlsson K. Metabolism of 31-labelled human pancreatic cationic trypsin after intraduodenal administration. *Digestion*, 1986, 34, 127.
29. Bongrand P. Physical basis of cell-cell adhesion. CRC Press, Boca Raton, 1988.
30. Debanne M.T., Bell R., Dolovich J. Uptake of proteinase a2-macroglobulin complexes by macrophages. *Biochim. Biophys. Acta*, 1975, 411, 295.
31. Desser L., Kortan E., Rehberger A. Tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6) synthesis in human peripheral blood mononuclear cells (PBMNC) induced by proteolytic enzymes and amylase in vitro and in vivo. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1992, 118 (suppl.), R81.
32. Desser L., Rehberger A., Paukovits W. Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Cancer biotherapy*, 1994, 9 (3), 253-263.
33. Emancipator S.N., Chintalacharuvu S.R., Urankar Nagy N. et al. Effects of oral enzymes in collagen II induced arthritis in mice. *Int. J. Immunotherapy*, 1997, XIII (3/4), 67-74.
34. Ernst E. Veränderung blutrheologischen Kenngrößen durch oral eingenommenes Wobenzym.

- Hemorheologischen Forschungslabor der Klinik für Physikalische Medizin der Universität München, 1988.
35. Ernst E., Matrai A. Orale Therapie mit proteolytischen Enzymen modifiziert die blut rheologie. *Klin. Wschr.*, 1987, 65, 994.
  36. Gebauer F., Ransberger K., Stauder G. et al. Enhancement of immune complex binding to cells by proteolytic enzymes. IInd International Congress on Biological Response Modifiers, San Diego, California, USA, Jan. 29-31, 1993.
  37. Gebauer F., Stauder G., Ransberger K. et al. Modulation of CD4-epitopes by trypsin (T) and  $\alpha$ 2-macroglobulin-trypsin-complex (MTC). IInd International Congress on Biological Response Modifiers, San Diego, California, USA, Jan. 29-31, 1993.
  38. Guggenbichler J.P. Einfluss hydrolytischer Enzyme auf Thrombusbildung und Thrombolysse. *Med. Welt*, 1988, 39, 277.
  39. Guggenbichler J.P. Untersuchungen zur Beeinflussung des Gerinnungsgeschehens mit Wobenzym in vivo. Universitäts-Kinderklinik, Innsbruck, 1988.
  40. Guggenbichler J.P. Wobenzym und WOBEMUGOS wirken thrombolysch. In: Systemische Enzymtherapie, 3. Arbeitstagung, Hamburg, 1987.
  41. Hausmann R., Zavazava N., Steinmann J. et al. Interaction of papain-digested HLA class I molecules with human alloreactive cytotoxic T-lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, 1993, 91, 183-188.
  42. Homeff G., Burmester G.R. Immunomodulatorische Therapie der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritiden): Einsatz von monoklonalen Antikörpern. *Zschr. f. Rheumatol.*, 1995, 54 (2), 96-104.
  43. Imber M.J., Pizzo S.V. Clearance and binding of two electrophoretic "fast" forms of human  $\alpha$ 2-macroglobulin. *J. Biol. Chem.*, 1981, 256, 8134.
  44. Inderst R. Systemische Enzymtherapie. *Apoth. J.*, 1992, 52.
  45. Jutila M.A., Kishimoto T.K., Finken M. Low-dose chymotrypsin treatment inhibits neutrophil migration into sites of inflammation in vivo: Effect on MAC-1 and MEL-14 adhesion protein expression and function. *Cell. Immunol.*, 1991, 132, 69-72
  46. Keller R. Immunologie und immunopathologie. Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 4th ed. 1994.
  47. Klein G., Kullich W., Bragger A. Phlogenzym in der Behandlung der Periarthropathia humero-scapularis tendopathica Simplex. *Arzt & Praxis*, 1997, 51, 879-885.
  48. Klein M.W., Pabst H. Die Wirkung einer oralen Enzymtherapie auf experimentell erzeugte Hamatone. *Forum Prakt. u. Allgemeinärztes*, 1988, 27, 42.
  49. Kunze R. Die Moleküle der immunoglobulin-superfamilie - ein zentraler Angriffspunkt der Enzymtherapie. In: M.J.Zilch (ed.) Immunologie in Spannungsfeld individueller Disposition. Lectures from the XII th Kumpfmuhler Symposium, 1991. FORUM Medizin Verlag, Grufelfing, Germany, 1992, 215-224.
  50. Kunze R., Ransberger K., Streichan P., Gebauer F. Humoral immunomodulatory capacity of proteases in tummunocomplex decomposition and formation. First int. Symp. on Combination Therapies, Washington D.C., 1991.
  51. Leskovaar P. AIDS: Neuartige Therapiekonzepte. *Dtsch. Zeitschr. Oncol.*, 1990, 18, 120-124.
  52. Lindner A., Forster O. Bericht über den Einfluss von Wobenzym auf verschiedene Rattenpfoten- deme. Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien, 1976.
  53. Menzel J., Werk W. Resorptionsstudie Wobenzym in 6 Kaninchen in Leber und Lunge. Institut für Immunologie der Universität Wien und der Medizinischen Enzymforschungsgesellschaft e. V., München, 1978.
  54. Miyata K., Nakamura M., Tomoda M. Interaction between Serratia protease and human plasma:  $\Gamma$  $\alpha$ 2-macroglobulin. *J. Biochem.*, Tokyo, 1981, 89, 1231.
  55. Munzig E., Eckert K., Harrach T. et al. Bromelain protease F9 reduces the CD44 mediated adhesion of human peripheral blood lymphocytes to human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Letters* 351, 1994, 215-218.
  56. Ohlsson K. Elimination of 135-trypsin-  $\alpha$ 2-macroglobulin complexes from blood by reticuloendothelial cells in dog. *Acta Physiol. Scand.*, 1971, 81, 269.
  57. Pavelka K., Stolfa J., Vencovsky J. Lecba revmatoidni artritidy proteolytickymi enzymy. Dvojslera randomizavana studie proti Sulfasalazinu, se zamefenim na vyhodnoceni nekterych imunologickych ukazatelu. Vyrocní sjezd ceskych a slovenskych revmatologu, Brno, 1998.
  58. Seifert J., Ganser R., Brendel W. Die Resorption eines proteolytischen Enzyms pflanzlichen Ursprungs aus dem Magen-Darm-Trakt in das Blut und die Lymphe von erwachsenen Ratten. *Z. Gastroenterol.*, 1979, 1, 17.
  59. Singer F. Aktivierte Arthrosen knorpelschonend behandeln. In: Systemische Enzymtherapie, 10. Arbeitstagung, Frankfurt, 1990.
  60. Starkey P.M., Barret A.J.  $\alpha$ 2-macroglobulin, a physiological regulator of proteinase activity. In: Proteinases in Mammalian Cells and Tissues, Barret A.J. et al. (eds.), 663, Elsevier/North-Holland, 1977.
  61. Steffen C., Menzel J. Enzymabbau von Immunkomplexen. *Zeitschr. f. Rheumatol.*, 1983, 42, 249.
  62. Steffen C., Menzel J. Grundlagenuntersuchung zur Enzymtherapie bei Immunkomplexkrankheiten. *Wiener klin. Wschr.*, 1985, 97, 525.
  63. Steffen C., Menzel J., Smolen J. Untersuchungen über intestinale Resorption mit 3H-markiertem Enzymgemisch (Wobenzym). *Acta Med. Ausriaca*, 1979, 13.
  64. Streichhahn P., Pollinger W., Ransberger K. Resorption partikulärer und makromolekularer Darminhaltsstoffe. *Natur- und Ganzheitsmedizin*, 1988, 1, 90.
  65. Tax W.J.M., van de Winkel J.G.J. Human Fc $\gamma$  receptor II: A stand by receptor activated by proteolysis. *Immunol. Today*, 1990, 11 (9), 308-310.
  66. Trevani A.S., Andonegui G.A., Inturiz M.A. et al. Effect of proteolytic enzymes on neutrophil Fc $\gamma$ RII activity. *Immunol.*, 1994, 82, 632-637.
  67. Van de Wilkel J.C.J., van Ommen R., Huizinga T.W., et al. Proteolysis induced increased binding affinity of the monocyte type II for human IgG. *J. Immunol.*, 1989, 143, 571.
  68. Ward P.A., Mulligan M.S. Strategies for in vivo blocking of adhesion molecules. *New Drugs Allergy Asthma*, 43, Suppl., 1993, 173-186.