

Системная энзимотерапия в лечении больных ХОБЛ

О.Ю. Стулова, Н.Ю. Марачева, Е.Н. Калманова, З.Р. Айсанов

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее распространенных причин заболеваемости, смертности и инвалидизации населения в мире. Как правило, начальные стадии этого заболевания не диагностируются: пациенты обращаются к врачу уже в поздние сроки, имея выраженные клинические симптомы и снижение показателей бронхиальной проходимости. В Великобритании из каждых 50 пациентов с ХОБЛ 20 обращаются за медицинской помощью по поводу обострения, причем 5 из них подлежат госпитализации, а 1–2 пребывают в крайне тяжелом состоянии [1, 2].

В современных руководствах по диагностике и лечению ХОБЛ [1, 2] особое значение придается поискам терапевтических подходов, воздействующих на основные патогенетические механизмы заболевания и сочетающих эффективность с безопасностью при длительном применении. Исследования последних лет свидетельствуют об изменении характера течения воспалительных процессов у больных ХОБЛ с увеличением числа вялотекущих, часто рецидивирующих, плохо поддающихся лечению. Этому способствуют длительная персистенция бактериальных и вирусных возбудителей,

снижение сопротивляемости организма. Частота хронических воспалительных процессов увеличивается по той причине, что традиционная терапия ХОБЛ недостаточно эффективна вследствие нарушений общего и местного иммунитета (снижение уровней Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, G, М), играющих важную роль в развитии и разрешении воспаления. Это обуславливает необходимость использования для лечения ХОБЛ наряду с традиционной терапией препаратов, способных оказывать влияние как на сам процесс воспаления, так и на систему защиты организма. К таким лекарственным средствам относятся препараты **системной энзимотерапии (СЭТ)** [3].

Применение ферментов в медицинской практике имеет длительную историю, особенно в таких областях, как гастроэнтерология, хирургия и др. В 1959 г. немецкая фармацевтическая компания Mucos Pharma впервые предложила использовать комбинированные полиэнзимные препараты в терапевтических целях, что положило начало развитию нового метода – СЭТ. Под этим термином в настоящее время понимается метод терапевтического воздействия на организм **комбинации высокоактивных энзимов** растительного (бромелаин, папаин) и животного (трипсин, химотрипсин, амилаза, липаза, панкреатин) происхождения. Они обладают различной субстратной специфичностью, что позволяет реализовать их синергическое воздействие на различных этапах воспалительного процесса, микроциркуляторных и иммунных расстройств. Основными **фармакологическими эффектами** комбинированных энзимных препаратов являются: фибрино- и тромболитический (с улучшением реологических свойств крови),

анальгетический, противовоспалительный (противоотечный), иммунокорректирующий [3].

Среди механизмов воздействия СЭТ, позволяющих улучшить результаты комплексного лечения при различных заболеваниях органов дыхания, особая роль отводится способности энзимов повышать эффективность антибиотикотерапии [4]. СЭТ увеличивает концентрацию антибиотиков в крови и облегчает их проникновение в ткани. Это, по всей видимости, объясняется неспецифическим опосредованным влиянием на процессы всасывания, и транспорта антибиотиков, а также улучшением реологических свойств крови и состояния микроциркуляторного русла в очаге воспаления.

На сегодняшний день в России имеется опыт применения СЭТ в различных областях пульмонологии. Положительные результаты были получены у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой, при муковисцидозе, хроническом необструктивном бронхите у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, при некоторых заболеваниях органов дыхания у детей и др. [3, 5, 6]. Тем не менее пока не накоплено достаточно данных, полученных в проспективных исследованиях, об эффективности и безопасности СЭТ у больных ХОБЛ. Всё изложенное и послужило предпосылкой для проведенного нами изучения эффективности и безопасности препарата флог-энзим в лечении больных ХОБЛ.

Следует учитывать, что препараты СЭТ по своей природе и фармакологическому действию не могут быть использованы в качестве монотерапии при таком системном заболевании, как ХОБЛ, которое поражает не только респираторную систему, но и другие органы и системы [7]. Тактика лечения

Ольга Юрьевна Стулова – канд. мед. наук, ст. научн. сотр. НИИ пульмонологии Росздрава.

Нина Юрьевна Марачева – врач пульмонологического отделения ГКБ № 57 г. Москвы.

Елена Николаевна Калманова – канд. мед. наук, асс. каф. госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, зав. отделением функциональной диагностики ГКБ № 57 г. Москвы.

Заурбек Рамазанович Айсанов – профессор, зав. клинико-физиологическим отделом НИИ пульмонологии Росздрава.

Исходные характеристики групп

Характеристики	Группа А (n = 25)	Группа Б (n = 25)
Мужчины/женщины	24/1	18/7
Возраст, лет	64,8 ± 2,5	61,8 ± 3,4
Продолжительность заболевания, лет	12,7 ± 2,9	8,4 ± 2,5
Стаж курения, пачко-лет	37,1 ± 3,9	33,9 ± 3,6
ОФВ ₁ , % от должной величины	55,9 ± 3,6	49,1 ± 3,7
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	69,6 ± 4,0	57,6 ± 3,8
ПСВ утром, л/мин	290 ± 27	287 ± 29
Одышка по шкале MRC, баллы	2,2 ± 0,3	2,1 ± 0,2

и эффективность применения СЭТ при ХОБЛ может в значительной мере зависеть от фазы заболевания – обострения или ремиссии.

Описание исследования

В исследовании принимали участие две группы пациентов (по 25 человек в каждой) со среднетяжелой ХОБЛ в фазе ремиссии (группа А) и обострения (группа Б), отвечавших следующим требованиям:

- возраст от 40 до 80 лет;
- диагноз среднетяжелой ХОБЛ, установленный в соответствии с критериями GOLD;
- стаж курения более 10 пачко-лет;
- отсутствие серьезной сопутствующей патологии;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Лечение пациентов с ХОБЛ проводилось в соответствии с современными рекомендациями [1] с добавлением полиэнзимного препарата **флогэнзим** (бромелаин 90 мг, трипсин 48 мг, рутозид 100 мг). Стандартная терапия у пациентов группы А (ХОБЛ в фазе ремиссии) включала тиотропия бромид 18 мкг в сутки, формотерол по 12 мкг 2 раза в сутки, сальбутамол по потребности в течение как минимум 4 нед до начала исследования. Пациенты с обострением ХОБЛ (группа Б) получали такую же терапию, помимо которой перорально назначали антибиотики (амоксциллин 1,5 г/сут в течение 7 дней) и глюкокортикостероиды (преднизолон 40 мг/сут в течение 10–14 дней). В обеих группах к лечению был добавлен флогэнзим, который применяли по 2 таблетки 3 раза в

день за 40 мин до еды (или через 2 ч после еды) в течение 30 дней.

Все пациенты прошли стандартное клиническое обследование. До начала и после 30-дневного курса лечения пациенты заполняли специально разработанные анкеты, включавшие шкалу одышки MRC (Medical Research Council dyspnea scale) [8],

вопросы по одышке (причины и условия ее возникновения), интенсивности кашля, характеристикам отделяемой мокроты, наличию хрипов, ограничению повседневной активности. В дневниках наблюдения пациенты ежедневно отражали симптомы заболевания, показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ – наибольшее значение из 3 попыток), число использованных по потребности ингаляционных доз сальбутамола за сутки.

Основным **показателем эффективности** проводимой терапии служила динамика спирометрических показателей и ПСВ. Спирометрия проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [9] до приема бронхолитиков – не ранее чем через 6 ч после приема короткодействующих β₂-агонистов и холинолитиков и не ранее чем через 12 ч после приема длительнодействующих β₂-агонистов. Анализировались следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Контроль безопасности проводимого лечения включал клиническую и лабораторно-инструментальную оценку нежелательных явлений (НЯ). НЯ считались любые симптомы и негативные изменения лабораторных показателей, возникшие после начала приема испытуемого препарата, даже если связи с его приемом не предполагалось.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики групп представлены в таблице.

Закончили курс лечения с использованием флогэнзима 49 пациентов из групп А и Б. Один пациент группы А прервал курс лечения флогэнзимом в связи с развитием НЯ и был исключен из программы.

Несерьезные НЯ имели место у 2 пациентов (группа А). У одного пациента отмечались полиморфные высыпания на коже спины, появившиеся через 3 ч после первого приема флогэнзима и усилившиеся после второго приема. Этот эпизод, связанный с приемом испытуемого препарата, не был расценен как серьезное НЯ, но потребовал применения глюкокортикостероидов перорально и местно в течение 3 дней. В другом случае после 2 дней приема флогэнзима возникли тошнота, несильные боли в области эпигастрия и по ходу кишечника, нарушение стула. Данное НЯ не потребовало отмены препарата, но заставило снизить его дозу до 3 таблеток в сутки с последующим возвращением через 3 дня к стандартной дозе.

Применение флогэнзима приводило к уменьшению выраженности **симптомов ХОБЛ** в более короткие сроки от начала лечения. Уменьшалась одышка в покое и при нагрузке, повышалась толерантность к физическим нагрузкам, снижались интенсивность кашля и количество отделяемой мокроты (а при обострении ХОБЛ быстрее снижались “гнойность” и вязкость мокроты), улучшалось общее самочувствие.

Применение флогэнзима в терапии у больных ХОБЛ вызывало повышение показателей **ПСВ** и снижало **потребность в ингаляционных β₂-агонистах** как в фазу ремиссии, так и при обострении (рис. 1).

В результате проведенной терапии наблюдалось также достоверное возрастание основных **спирометрических параметров** – ОФВ₁ и ФЖЕЛ (рис. 2). Этот прирост в большей степени отмечался у пациентов с обострением ХОБЛ.

Широкий спектр фармакологического действия флогэнзима объясняется его влиянием на ключевые патофизиологические процессы, протекающие в организме больных ХОБЛ. При

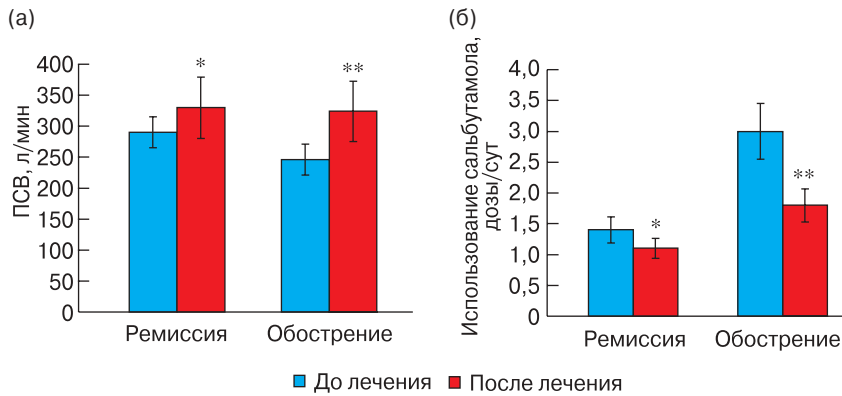


Рис. 1. Динамика ПСВ (а) и потребности в ингаляционных β_2 -агонистах (б) на фоне лечения. Достоверность динамики: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

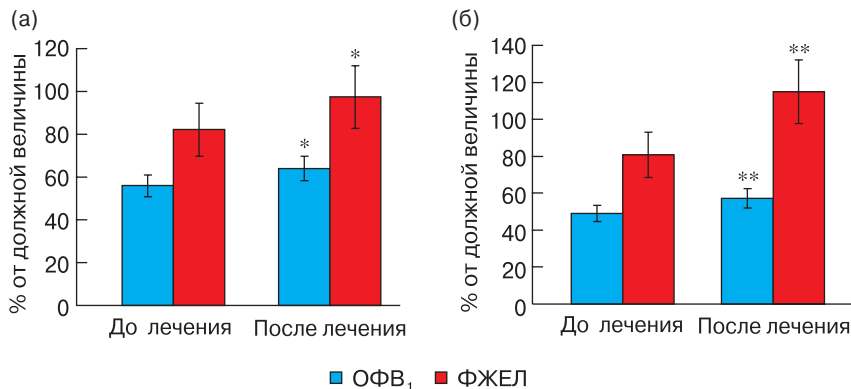


Рис. 2. Динамика спирометрических показателей на фоне лечения: а – в группе А (ремиссия), б – в группе Б (обострение). Достоверность динамики: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

воспалении (в острую фазу) используется иммуномодулирующий эффект гидролаз, действующих на клеточные и медиаторные компоненты этого процесса. Использование протеиназ при хроническом воспалении основано на удалении циркулирующих иммунных комплексов, воспалительных цитокинов, ограничении экспрессии адгезивных молекул и расщеплении экстравазально расположенного фибрина. При воспалении в дыхательных путях протеолитические ферменты, входящие в состав флогэнзима, расщепляют воспалительный детрит и медиаторы воспаления, уменьшают отек слизистой бронхов. Улучшение отделения мокроты, скорее всего, объясняется снижением вязкости секрета в бронхах.

СЭТ активно влияет на эффективность одновременно применяемых препаратов (антибиотиков, бронходилататоров), повышая их концентрацию в крови и облегчая проникновение в ткани. СЭТ улучшает микроциркуляцию, кровоснабжение бронхов и легких, реологические свойства крови, способствует удалению из организма продуктов распада и углекислого газа. Данные исследований последних лет дали основание предположить, что регулярный прием энзимов (флогэнзима) нивелирует отрицательное воздействие курения на организм, активирует противоопухолевый иммунитет, способствует усилению механизмов, направленных на борьбу с последствиями курения и предотвра-

щение возможных осложнений. Всё это, в свою очередь, снижает риск развития и прогрессирования ХОБЛ, приводит к стабилизации течения заболевания, более быстрому купированию обострений и снижению их частоты.

В настоящем исследовании впервые была показана высокая эффективность использования флогэнзима в терапии больных ХОБЛ. Выраженный положительный клинический эффект был подтвержден объективными методами (достоверная динамика спирометрических показателей) и уменьшением потребности в бронходилататорах. Таким образом, в соответствии с результатами настоящего исследования и ранее полученными данными использование энзимов является эффективным методом в комплексной терапии больных ХОБЛ как при обострении, так и вне обострения.

Список литературы

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2003.
2. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care // Thorax. 2004. V. 59. Suppl. 1. P. 1.
3. Кнорринг Г.Ю., Воронина Е.В. // Фарматека. 2005. № 19 (114). С. 52.
4. Ремезов А.П., Кнорринг Г.Ю. // Антибиотики и химиотерапия. 2003. Т. 48. № 3. С. 30.
5. Лисочкин Б.Г. и др. // Тезисы докладов 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2000. С. 202.
6. Ковалева Л.Ф. и др. // Леч. врач. 2004. № 8. С. 24.
7. Agusti A.G.N. // Respir. Med. 2005. V. 99. P. 670.
8. Mahler D.A. et al. // Amer. Rev. Resp. Dis. 1987. V. 135. P. 1229.
9. Standardization of lung function tests. Report Working Party. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // Eur. Respir. J. 1993. V. 6. Suppl. 16. P. 1.