

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ИБС: СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Коняхин А.Ю., Радзевич А.Э., Аркадьева Г.В., Шмелева Н.В., Каменева Т.Р., Антонова Е.С.
Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

Резюме

Исследование посвящено изучению влияния препаратов системной энзимотерапии — вобэнзима и флогэнзима — на показатели гемостаза, реологические свойства крови, клиническое течение заболевания при их включении в состав комплексной терапии стенокардии напряжения II-III функционального класса. Обследованы 54 больных. Установлено, что препараты системной терапии улучшают реологические свойства крови за счет уменьшения агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, увеличения деформируемости эритроцитарных мембран, оптимизируют активность фибринолитической и свертывающей систем крови, улучшают клиническое течение стенокардии и качество жизни больных. Применение вобэнзима и флогэнзима в составе комплексной терапии больных стенокардией напряжения II-III функционального класса клинически оправдано, эффективно и безопасно.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, системная энзимотерапия, вобэнзим, флогэнзим, реологические свойства крови, тромбоцитарный гемостаз, качество жизни.

С учетом роста смертности, инвалидизации и временной утраты трудоспособности при ишемической болезни сердца разработка новых методов ее лечения и совершенствование уже существующих является приоритетным направлением в современной кардиологии.

Ишемия миокарда, клиническим проявлением которой является стенокардия, возникает при наличии дисбаланса между состоянием перфузии миокарда и его метаболическими потребностями. При этом изменяется биохимизм энергообразования в кардиомиоцитах, нарушаются обменные процессы [10], что приводит к снижению эффективности работы сердца в целом. Прогрессирование стенокардии неизбежно приводит к развитию инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушениям ритма сердца.

Для лечения стенокардии используют гемодинамически активные препараты (нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ), воздействующие на сократительную способность сердца или на коронарный кровоток через механизмы гемодинамической разгрузки (снижение пред/постнагрузки и уменьшение адренергической стимуляции сердца). Однако, применение этих групп препаратов часто бывает ограничено и/или недостаточно эффективно. Поиск, разработка и внедрение новых патогенетически обоснованных методов, дополняющих принятые, является актуальным направлением в проблеме терапии стенокардии.

Атерогенез — основная патогенетическая причина снижения коронарного резерва и создания условий для развития ишемии миокарда. Наряду с этим, важным патофизиологическим звеном в формировании ишемии при ИБС является изменение реологических свойств крови (РСК) — ухудшение вязкостно-текучих свойств крови, повышение агрегационной способ-

ности ее клеточных элементов, снижение деформируемости эритроцитов [2, 8]. Ухудшение РСК в условиях ограниченного коронарного резерва вносит существенный вклад в нарушение микроциркуляции, тканевого кровотока, тромбообразования и других механизмов развития и обострения стенокардии [3].

Взаимосвязь состояния РСК и гемодинамики при ИБС патогенетически значима: при падении сократительной способности миокарда замедляется периферический кровоток, что приводит к увеличению вязкости крови и ухудшению перфузии и без того лимитированного по кровотоку миокарда. Налицо существование своеобразного «порочного круга» при ИБС, основными звеньями которого являются измененные РСК, с одной стороны, и сниженная сократительная способность миокарда в условиях ограниченного коронарного резерва — с другой.

Независимо от причин, каждая ишемическая атака приводит к формированию очагов микроповреждений и микронекрозов со всеми признаками воспалительной реакции в «заинтересованных» зонах миокарда. Эта реакция может быть различной по своей выраженности и сопровождается изменениями локального аутоиммунного статуса, а свойственный воспалению отек тканей может усугубить нарушения микроциркуляции и обменных процессов в ишемизированной зоне.

Оптимизация репаративных процессов в поврежденном миокарде — важная клиническая задача, в разрешении которой может помочь метод системной энзимотерапии (СЭТ), основанный на кооперативном терапевтическом воздействии смесей ферментов, преимущественно протеолитического действия. Основные препараты СЭТ — вобэнзим и флогэнзим (Мукос Фарма, Германия).

Таблица 1
Состав препаратов системной энзимотерапии

Состав	Вобэнзим, мг	Флогэнзим, мг
Панкреатин	100	-
Химотрипсин	1	-
Трипсин	24	48
Амилаза	10	-
Липаза	10	-
Бромелаин	45	90
Папаин	60	-
Рутин	50	100

Влияя на ключевые патофизиологические процессы, эти препараты оказывают противовоспалительное, противоотечное, фибринолитическое, иммунокорректирующее и анальгезирующее действие [6, 7].

Всасывание энзимов происходит путем резорбции их интактных молекул в тонкой кишке посредством активного транспорта, через межклеточные промежутки. Энзимы образуют комплексы с транспортными белками крови (α1-антитрипсином, α2-макроглобулином), маскируя антигенные детерминанты энзимов. Комплексы энзим-антипротеаза мигрируют в системном кровотоке, проявляя свою активность в любом патологическом очаге. СЭТ предусматривает влияние энзимов на целый ряд как физиологических, так и патологических процессов [6, 7]. Применение СЭТ у больных ИБС имеет несомненные перспективы, однако большинство вопросов, связанных с применением СЭТ при ИБС, остаются открытыми.

Целью исследования явилось изучение влияния препаратов системной энзимотерапии — Вобэнзима и Флогэнзима — на показатели гемостаза, реологические свойства крови, клиническую эффективность их включения в состав комплексной терапии стенокардии напряжения (СтН) II-III функционального класса (ФК).

Материал и методы

В исследование включены 54 больных ИБС: стенокардией напряжения II-III ФК (36 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 47 до 79 лет. Диагноз верифицировали на основании рекомендаций ААК/ААС/ЕОК, 2003 и Канадской классификации СтН в модификации ВКНЦ СССР.

В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда давностью менее 3 месяцев, с тяжелой и злокачественной артериальной гипертензией, с хронической сердечной недостаточностью ФК III-IV по NYHA, со стойкой артериальной гипотензией (САД < 100 мм рт.ст.), с АВ-блокадой II-III степени, синдромом слабости синусового узла, с выраженной почечной и/или печеночной недостаточностью, а также с заболеваниями или состояниями, которые могли повлиять на объективность результатов исследования.

Все больные в течение не менее 30 дней до начала исследования получали стандартизованную терапию СтН, которая при необходимости включала нитраты (изосорбида динитрат 40-80 мг/сут), β-адреноблокаторы (атенолол 25-50 мг/сут), дезагреганты (аспирин 125 мг/сут), ингибиторы АПФ (каптоприл 25-50 мг/сут).

Пациенты были распределены в 2 группы наблюдения. В группу 1 (Гр1) вошли 30 больных (19 мужчин и 11 женщин, средний возраст — 57,2±7,3 лет), получавших в составе комплексной терапии вобэнзим по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 суток. Из них у 11 больных — II ФК СтН, у 19 — III ФК, средний ФК составил 2,6±0,5. В группу 2 (Гр2) вошли 24 больных (17 мужчин и 7 женщин, средний возраст — 57,3±7,7 лет), которые в составе комплексной терапии получали флогэнзим по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 суток. Из них у 6 больных — II ФК СтН, у 18 — III ФК СтН, средний ФК составил 2,8±0,4.

Динамику клинического состояния больных оценивали по количеству приступов стенокардии за сутки (АПС) и количеству потребляемого сублингвально нитроглицерина за сутки (НТГС). Толерантность к физической нагрузке у больных контролировали с помощью тредмилла «Schiller AT-104» по протоколу Bruce. Качество жизни больных оценивали по «Сиэтлскому опроснику для стенокардии» (Seattle Angina Questionnaire, SAQ) [9]. РСК исследовали на вискозиметре ротационного типа АКР-2 (МП «Комед», Россия) [4], оценивали вязкость крови (ВКр), индексы агрегации (ИАЭ) и деформируемости (ИДЭ) эритроцитов, вязкость плазмы (ВПл). Фибриноген плазмы крови (ФБ) определяли по методике Клаусса [5]. Оценивали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), фибринолитическую активность крови эуглобулиновым методом (ЭуЛ) [5]. Агрегационную активность тромбоцитов изучали по методу G. Born в модификации В.Г.Лычева с вычислением суммирующего индекса по Howard et al. Исследования проводили до и через 1 месяц комплексной терапии. Обработку результатов проводили с помощью пакета программ статистической обработки данных «Statistica 5.0» (StatSoft Inc., USA, 1984-1996). Использовали модули описательной статистики (средние арифметические показатели, стандартные отклонения и др.) и непараметрического статистического анализа (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни).

Результаты исследования

При сравнении исходных показателей РСК и гемостаза между группами наблюдения статистически достоверных различий не было выявлено. Отмечено превышение верхних границ нормы исходных средних значений в Гр1: ВКр200 — в 1,1 раза, ВКр100 — в

Таблица 2

Динамика показателей РСК и гемостаза у больных СтН II-III ФК при включении вобэнзима в состав комплексной терапии (Гр1, n=30) (M±SD)

Показатель	исходно 1	Через 1 месяц 2	Δ%1-2	p1-2
ВКр200, (сП)	5,613±0,770	5,330±0,764	-5,0%	0,014
ВКр100, (сП)	5,983±0,809	5,803±0,806	-3,0%	0,191
ВКр20, (сП)	8,462±1,359	7,915±1,326	-6,5%	0,011
ВПл, (сП)	1,890±0,238	1,780±0,140	-5,8%	0,031
ИАЭ	1,411±0,074	1,360±0,067	-3,6%	0,002
ИДЭ	1,068±0,055	1,100±0,158	+3,0%	0,078
ГК, (%)	41,45±3,54	41,28±3,75	-0,4%	0,539
ОБ, (г/л)	74,54±11,53	74,09±9,30	-0,6%	0,829
ФБ, (г/л)	336,77±68,39	305,47±51,40	-9,3%	0,018
САТр, (%)	6,667±5,781	5,617±5,320	-15,7%	0,399
ИАТр, (%)	48,63±16,84	39,46±14,78	-18,9%	<0,001
АЧТВ, (секунды)	38,37±11,96	43,93±7,37	+14,5%	0,036
ПВ, (секунды)	16,15±2,32	17,10±2,69	+5,9%	0,116
ТВ, (секунды)	17,92±1,86	23,30±6,33	+30,0%	0,003
ЭуЛ, (секунды)	196,5±57,33	173,9±54,32	-11,5%	0,010

Примечание: Δ% – различия по сравнению с исходными значениями

1,2 раза, ВКр20 – в 1,4 раза; в Гр2: ВКр200 – в 1,1 раза, ВКр100 – в 1,1 раза, ВКр20 – в 1,4 раза. Среднее значение ИДЭ составило в Гр1 1,068±0,055, в Гр2 – 1,093±0,057, что меньше нормы в 1,12 раза и 1,10 раза, соответственно, и свидетельствовало о повышенной жесткости эритроцитов и их меньшей доступности для капиллярной зоны микроциркуляции. Таким образом, полученные данные в исследуемых группах свидетельствовали об исходном ухудшении РСК при ИБС, что не противоречит результатам других исследований [1].

В Гр1 (вобэнзим в составе комплексной терапии) показатели РСК и гемостаза претерпели ряд положи-

тельных изменений. Через 1 месяц достоверно снизились ВКр200, ВКр20, ИАЭ, ВПл, ФБ, ИАТр, время ЭуЛ. АЧТВ и ТВ увеличились (табл. 2).

В Гр2 (флогэнзим в составе комплексной терапии) через 1 месяц наблюдались достоверные положительные изменения РСК: снижение ВКр200, ВКр100, ВКр20, ИАЭ, ВПл, ФБ, ИАТр, укорочение времени ЭуЛ и удлинение ТВ (табл. 3).

Исходные показатели АПС, НТГС, среднего ФК СтН и результаты тредмил-теста в Гр1 и Гр2 статистически не различались.

В Гр1 (вобэнзим в составе комплексной терапии) клинические характеристики через 1 месяц претерпе-

Таблица 3

Динамика показателей РСК и гемостаза у больных СтН ФК II-III при включении флогэнзима в состав комплексной терапии (Гр2, n=24) (M±SD)

Показатель	исходно 1	Через 1 месяц 2	Δ%1-2	p1-2
ВКр200, (сП)	5,725±0,801	5,404±0,772	-5,6%	0,018
ВКр100, (сП)	6,138±0,823	5,802±0,884	-5,5%	0,013
ВКр20, (сП)	8,690±1,388	7,917±1,406	-8,9%	<0,001
ВПл, (сП)	1,929±0,248	1,800±0,141	-6,7%	0,031
ИАЭ	1,413±0,069	1,361±0,060	-3,7%	<0,001
ИДЭ	1,074±0,040	1,083±0,158	+0,8%	0,241
ГК, (%)	41,78±3,71	41,51±3,22	-0,6%	0,322
ОБ, (г/л)	76,20±11,50	75,50±9,17	-0,9%	0,954
ФБ, (г/л)	345,40±64,87	313,92±47,35	-9,1%	0,038
САТр, (%)	6,892±6,186	6,621±5,392	-3,9%	0,989
ИАТр, (%)	49,625±16,08	39,950±15,51	-19,5%	<0,001
АЧТВ, (секунды)	38,54±12,41	43,38±7,77	+12,6%	0,127
ПВ, (секунды)	16,08±2,27	17,35±3,26	+7,9%	0,051
ТВ, (секунды)	17,69±1,92	23,58±6,68	+33,3%	0,005
ЭуЛ, (секунды)	204,79±50,98	180,25±53,34	-12,0%	0,004

Примечание: Δ% – различия по сравнению с исходными значениями.

Таблица 4

Динамика АПС, НТГС, среднего ФК СтН и толерантности к физической нагрузке у больных ИБС: СтН II-III ФК в группах наблюдения (M±SD)

Показатель	Гр1 (n=30)				Гр2 (n=24)			
	исходно	Через 1 месяц	Δ%1-2	p1-2	исходно	Через 1 месяц	Δ%3-4	p3-4
	1	2			3	4		
АПС за сутки	5,16±2,87	2,50±3,66	-51,6%	<0,001	5,25±2,79	2,38±3,55	-54,7%	<0,001
НТГС за сутки	4,27±3,69	2,43±3,32	-43,1%	0,023	4,50±3,56	1,88±2,56	-58,2%	0,007
Средний ФК								
СтН	2,63±0,49	2,20±0,55	-16,4%	0,009	2,75±0,44	2,29±0,55	-16,7%	0,019
Тредмил-тест, METs	3,82±1,17	5,00±1,57	+30,9%	0,002	3,58±1,12	4,88±1,56	+36,3%	0,004

Примечание: Δ% – различия по сравнению с исходными значениями.

Таблица 5

Динамика показателей качества жизни (SAQ) у больных СтН ФК II-III при включении вобэнзима в состав комплексной терапии (Гр1, n=30) (M±SD)

Раздел по SAQ (Показатель)	исходно 1	Через 1 месяц 2	Δ%1-2	p1-2
1. Ограничение физической активности, (%)	50,56±18,41	68,15±20,72	+34,8%	<0,001
2. Стабильность стенокардии, (%)	60,00±5,25	67,33±13,37	+12,2%	0,016
3. Тяжесть стенокардии, (%)	46,39±14,95	59,44±21,07	+28,1%	<0,001
4. Удовлетворенность лечением, (%)	64,67±15,81	70,83±15,49	+9,5%	0,010
5. Восприятие болезни, (%)	54,44±20,87	61,78±18,10	+13,5%	<0,001
Итоговое значение SAQ, (%)	53,74±15,77	66,73±16,59	+24,2%	<0,001

Примечание: Δ% – различия по сравнению с исходными значениями.

Таблица 6

Динамика показателей качества жизни у больных СтН ФК II-III при включении флогэнзима в состав комплексной терапии (Гр2, n=24) (M±SD)

Показатель	исходно 1	Через 1 месяц 2	Δ%1-2	p1-2
1. Ограничение физической активности, (%)	47,53±16,65	65,59±17,76	+38,0%	<0,001
2. Стабильность стенокардии, (%)	60,00±5,90	66,67±12,74	+11,1%	0,033
3. Тяжесть стенокардии, (%)	44,44±13,61	57,64±18,21	+29,7%	<0,001
4. Удовлетворенность лечением, (%)	61,88±14,36	69,79±13,95	+12,8%	<0,001
5. Восприятие болезни, (%)	50,28±19,56	58,33±16,48	+16,0%	<0,001
Итоговое значение SAQ, (%)	50,87±14,18	64,51±14,27	+26,8%	<0,001

Примечание: Δ% – различия по сравнению с исходными значениями.

ли существенные изменения: было выявлено достоверное уменьшение АПС и НТГС. Средняя величина ФК стенокардии достоверно уменьшилась. К концу периода наблюдения было отмечено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке по результатам тредмил-теста (табл.4).

В Гр2 (флогэнзим в составе комплексной терапии) через 1 месяц достоверно уменьшились АПС и НТГС. Среднее значение ФК СтН достоверно уменьшилось. К концу периода наблюдения было отмечено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке.

В Гр1 при включении вобэнзима в состав комплексной терапии показатели качества жизни по SAQ через 1 месяц претерпели достоверные изменения

(табл. 5): отмеченное в разделе 1 «ограничение физической активности» – увеличение физической активности на 34,8%; в разделе 2 «стабильность стенокардии» – улучшение показателя на 12,2%; в разделе 3 «тяжесть стенокардии» – на 28,1%; в разделе 4 «удовлетворенность лечением» – на 9,5%; в разделе 5 «восприятие болезни» – на 13,5%. Итоговое значение SAQ достоверно улучшилось на 24,2%.

В Гр2 (флогэнзим в составе комплексной терапии) через 1 месяц выявлено достоверное улучшение показателей качества жизни в разделе 1 SAQ на 38,0%, в разделе 2 – на 11,1%; в разделе 3 – на 29,7%; в разделе 4 – на 12,8%, в разделе 5 – на 16,0%, итоговое значение SAQ улучшилось на 26,8% (табл. 6).

В исследовании не было выявлено значимых побочных эффектов или осложнений, связанных с приемом вобэнзима или флогэнзима, требовавших отмены исследуемых препаратов.

Выводы

1. Включение препаратов системной энзимотерапии – вобэнзима и флогэнзима – в состав комплексной терапии больных стенокардией напряжения II-III ФК улучшает клиническое течение стенокардии, увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни.

2. Вобэнзим и флогэнзим в составе комплексной терапии больных стенокардией напряжения II-III

ФК улучшает реологические свойства крови за счет уменьшения агрегационной способности эритроцитов, увеличения деформируемости эритроцитарных мембран, снижения вязкости крови при низких и средних скоростях сдвига.

3. Системная энзимотерапия положительно влияет на тромбоцитарный гемостаз, снижая агрегационную способность тромбоцитов, оптимизирует активность фибринолитической и свертывающей систем.

4. Применение вобэнзима и флогэнзима в составе комплексной терапии больных стенокардией напряжения II-III функционального класса клинически оправдано, эффективно и безопасно.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Гемореологические исследования при ишемической болезни сердца // Кардиология.-1986.-№6.-с.115-117.
2. Джанашия П.Х., Сороколетов С.М., Жиляев Е.В. и др. Нарушения реологических свойств крови у больных ИБС и гипертонической болезнью. Попытка выделения групп риска // Сб. "Реологические исследования в медицине", выпуск 1. М., 1997, с. 68.
3. Задонченко В.С., Каменкер Е.С., Чиквашвили И.А. Изменения тромбоцитарного звена гемостаза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология – 1989.- №10.- с.51-54.
4. Захарченко В.Н. Возможности и проблемы вискозиметрии крови // Сб. "Реологические исследования в медицине", выпуск 1, М., 1997, с.2.
5. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М., Медицина. 1987г., с.106-174.
6. Ноуза К. Механизмы действия системной энзимотерапии // Системная энзимотерапия: исследования и клиническая практика / Под ред. К.Ноуза, З.Масиновски, Р.Ноуза.- Мюнхен, Прага, 1994.- С.42-47
7. Системная энзимотерапия./ Под ред. В.И.Мазурова, А.М.Лила, Ю.И.Стернина. СПб.: Моби Дик, 1996., 206с.
8. Hahn R., Muller-Seidnitz P.M., Jockel K.N. et al. Viscoelasticity and red blood cell aggregation in patients with coronary heart disease // Angiology. – 1998. – 40 (10).
9. John A.Spertus, Md, Mph, Jennifer A et al. Development and Evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A New Functional Status Measure for Coronary Artery Disease// JACC Vol. 25, No 2, February 1995:333-41.
10. Lopaschuk G.D., Wambolt R.B., Barr R.L. An imbalance between glucolysis and glucose oxidation is possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts // J.Pharm.Exp.Therap. 1993; 264:135-144.

Abstract

This study is devoted to systemic enzyme therapy (wobenzym and phlogenzym) influence on hemostasis, hemorheology, and clinical course of disease in patients (n=54) with Functional Class II-III effort angina, receiving complex therapy.

Systemic enzyme therapy improved blood rheology due to decreased red and white blood cell aggregation, increased elasticity of red blood cell membrane; optimized fibrinolysis and hemocoagulation systems' status; improved angina clinical course and quality of life. Including wobenzym and phlogenzym into complex therapy of FC II-III effort angina patients is clinically rational, effective, and safe.

Keywords: Effort angina, systemic enzyme therapy, wobenzym, phlogenzym, blood rheology, platelet hemostasis, quality of life.

Поступила 27/02-2005