

Опыт системной энзимотерапии в комплексном лечении стенокардии

С. В. Столов, Ю. И. Стернин, В. И. Мазуров, Н. Э. Линецкая
Медицинская академия последипломного образования, г. Санкт-Петербург

Резюме

Комплексное лечение стабильной стенокардии (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, аспирин, нитраты, статины) с использованием системной энзимотерапии (СЭТ) положительно влияло на клиническое течение заболевания, что выражалось в снижении частоты и интенсивности приступов стенокардии, ростом толерантности к физической нагрузке. Эхокардиография в динамике выявила улучшение диастолической функции сердца. Эходенситометрическое исследование миокарда констатировало исчезновение ранее обнаруживаемых в нем участков повышенной ультразвуковой плотности. Основными механизмами, участвующими в реализации лечебного эффекта СЭТ являются ее противовоспалительное, фибринолитическое и иммунорегулирующее действие. Назначение Вобэнзима приводило к снижению уровней цитокинов IL-1 β и IL-8. Выявлено увеличение фагоцитарной активности моноцитов, нейтрофилов и НСТ-теста. Влияние СЭТ на показатели коагуляционного звена гемостаза, систему фибринолиза и реологические свойства крови выражались в повышении фибринолитической активности плазмы, индекса АПТВ и уменьшении количества активных тромбоцитов.

Таким образом можно считать, что применение СЭТ у больных стенокардией патогенетически оправдано и ее следует использовать в комплексном лечении ИБС.

Ключевые слова: стенокардия, системная энзимотерапия, провоспалительные цитокины, реология. Энзимотерапия при ИБС.

Введение

В последние годы при лечении целого ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний широко используется системная энзимотерапия (СЭТ). Данный метод основан на способности комплекса гидролитических ферментов оказывать противовоспалительное, фибринолитическое и иммунорегулирующее действие. Установлено, что резорбированные энзимы, попадая в кровь, оказывают направленное фармакологическое воздействие (1, 2, 3). При их непосредственном участии уменьшается инфильтрация плазматическими белками интерстиция, увеличивается элиминация белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления, уменьшается гидрофильность тканей. Это, в свою очередь, обеспечивает восстановление микроциркуляции, утилизацию продуктов воспаления, а также улучшение снабжения тканей кислородом (4).

Энзимные препараты способны снижать тромбообразование, ингибируя агрегацию тромбоцитов, и усиливать процессы фибринолиза. Целый ряд клинических испытаний продемонстрировал высокую эффективность энзимных препаратов при лечении таких заболеваний, как тромбозы, перифлебиты и облите-

рирующий эндартериит, а также в профилактике тромбозомболических осложнений (4, 5).

Наряду с этим СЭТ, оказывает существенное влияние на функциональное состояние иммунной системы. Рядом авторов (6, 7, 8) показано, что препараты СЭТ контролируют распределение, уровень активности и деградации ключевых цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, α - и β -интерферонов). Экзогенные энзимы способны подавлять экспрессию цитокиновых рецепторов, осуществлять их слущивание — «shedding», а также тормозить активность адгезивных молекул (9). Увеличивая гидролитическую активность сыворотки крови, они усиливают клиренс иммунных комплексов с увеличением их фрагментации, повышают функциональные возможности Fc-рецепторов фагоцитов, что способствует увеличению фагоцитарной активности клеток (10, 11, 12).

Учитывая столь разнообразные эффекты СЭТ, нами была предпринята попытка выяснить место этого метода в лечении больных коронарным атеросклерозом, патогенетическими звеньями развития которого, являются метаболические, реологические и иммуновоспалительные нарушения.

Таблица 1. Уровни иммуноглобулинов, С3-, С4- и ЦИК в сыворотке крови у больных ИБС, получавших СЭТ, и пациентов контрольной группы

Показатель	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	Контроль (n=32)
IgA г/л	2,60±1,8	2,72±1,3	2,42±2,0
IgG г/л	17,5±5,3	12,6±4,5	14,4±3,7
IgM г/л	1,26±0,55	1,07±0,7	1,20±1,0
С3 г/л	1,28±0,4	1,24±0,5	1,43±0,6
С4 г/л	0,41±0,12	0,33±0,14	0,48±0,2
ЦИК, у.е.	77±31	91±40	79±26

Таблица 2. Содержание цитокинов в крови у больных стенокардией до и после лечения

Показатели, пг/мл	До лечения (n=31)	После лечения (n=23)	Контроль
IL-1β	0,41±0,09	0,11±0,04 *	0,52±0,13
IL-2	1,59±0,69	10,2±3,1 *	6,64±3,6
IL-6	5,84±1,87	2,47±0,67	3,07±0,93
IL-8	110,1±24,0	56,7±14,5 *	66,1±23,5
TNF-α	0,4±0,15	0,15±0,06	0,65±0,2

Примечание. * — $p < 0,05$

Материалы и методы

В нашем исследовании изучено влияние СЭТ на некоторые звенья атерогенеза у больных ИБС. Под наблюдением находилось 30 пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Средний возраст заболевших составлял 54±5,4 года, средняя длительности заболевания — 4,2±2,5 года; II функциональный класс стенокардии (ф. к.) диагностирован у 10 больных, III ф. к. — 16, IV ф. к. — 4. Всем пациентам назначалась комплексная терапия, включающая базисные препараты (изосорбида мононитрат, бета-адреноблокаторы или антагонисты кальция, аспирин) и системная энзимотерапия.

В качестве лечебного препарата для СЭТ нами использовался Вобэнзим в дозе по 5 драже 3 раза в день в течение 1-3 месяцев.

Группу контроля составили 32 пациента с ИБС в возрасте 57±9 лет, со средней длительностью заболевания 4±3,3 года; II функциональный класс стенокардии диагностирован у 12 больных, III ф. к. — 14, IV ф. к. — 6. В комплексном лечении больных контрольной группы Вобэнзим не использовался.

Всем пациентам была выполнена многопроекционная коронарная ангиография на аппарате фирмы «Siemens», (Германия). Для оценки функционального класса стенокардии пациентам проводилась проба с физической нагрузкой (тредмил-тест).

Трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли по стандартной методике на аппарате Logic-500 («General Electric», США). По трансмитральному потоку в левом желудочке оценивали скорость потока раннего диастолического наполнения (Е), скорость потока предсердного наполнения (А), соотношение этих скоростей (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT). Изучался кровоток в месте впадения правой легочной вены в левое предсердие и регистрировалась скорость предсердного компонента (Va), на основании которой, по эмпирической формуле рассчитывалось конечное диастолическое давление в левом желудочке (EDPLV): EDPLV (мм рт. ст.) = 0,48 x Va (см/с) — 1,6.

При двухмерной эхокардиографии в диастолу обращали внимание на наличие в стенке левого желудочка участков с большей яркостью (большей ультразвуковой плотностью), чем окружающий миокард.

Уровни IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α измерялись при поступлении и через 2 недели методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Amersham», (Англия).

Математическая обработка результатов осуществлялась с использованием статистических пакетов программ Exell и Statistica-5.

Полученные результаты

На первом этапе исследования было оценено влияние СЭТ на клиническое течение стенокардии. Практически все пациенты, получавшие Вобэнзим, отмечали существенное уменьшение клинических проявлений болезни, что выражалось снижением частоты приступов стенокардии и повышением толерантности к физической нагрузке — улучшение самочувствия отметили 90% больных. Наиболее активно редукцию приступов отмечали пациенты с третьим и четвертым функциональными классами стенокардии.

У пациентов, принимавших Вобэнзим, отмечено снижение частоты приступов стенокардии в неделю на 65% с 17,6±2,5 до 6,2±1,3 ($p=0,018$). Интенсивность ангинозных болей по трехбальной оценке пациентов (1 — легкий дискомфорт, 2 — загрудинная боль средней интенсивности, 3 — тяжелый приступ стенокардии) уменьшилась на 52% с 2,5±0,3 до 1,3±0,15 баллов ($p=0,42$). Во время как у пациентов, получавших традиционную терапию, эти показатели снизились соответственно на 52,5% ($p=0,08$) и 25% ($p=0,34$). Потребность в нитроглицерине уменьшилась в группе, принимавших Вобэнзим, на 65,8% с 15,2±1,5 до 5,2±1,4 таблеток в неделю ($p=0,153$); в контрольной группе — на 58,7% с 9,2±2,1 до 3,8±0,8 ($p=0,26$).

При проведении суточного мониторирования ЭКГ отмечалось уменьшение не только эпизодов депрессии сегмента ST, но и продолжительности ишемии по времени. Так ишемическое смещение сегмента ST выявлялось до назначения СЭТ у 84% больных, при повторном исследовании, выполненном через месяц, снижение сегмента ST определялось лишь у 52% больных. Средняя продолжительность депрессии сегмента ST в течение суток до лечения составляла $14,3 \pm 4,2$ мин, через месяц — $8,5 \pm 2,0$ мин.

Допплер-эхокардиографическое наблюдение за динамикой диастолического трансмитрального кровотока в левом желудочке позволило отметить улучшение показателей диастолической функции сердца. Через месяц от начала системной энзимотерапии по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано статистически достоверное уменьшение IVRT с $174,7 \pm 25,4$ мс до $96,5 \pm 17,9$ мс ($p=0,378$), повышение скорости быстрого наполнения E с $58,4 \pm 19,6$ см/с до $83,8 \pm 15,65$ см/с ($p=0,491$), понижение скорости предсердной фазы наполнения A с $91,4 \pm 20,3$ см/с до $56,7 \pm 18,2$ см/с ($p=0,347$), повышение показателя соотношения E/A с $0,64 \pm 0,15$ до $1,48 \pm 0,53$ ($p=0,477$). При доплеровской оценке кровотока в правой верхней легочной вене отмечено достоверное ($p=0,298$) уменьшение Va с $41,6 \pm 8,2$ см/с до $28,7 \pm 5,9$ см/с. При этом расчетное конечное диастолическое давление в левом желудочке после проведенного лечения снизилось с $18,4 \pm 6,2$ мм рт. ст. до $12,2 \pm 4,8$ мм рт. ст. ($p=0,461$).

Результаты доплер-эхокардиографии показывают, что в результате комплексного лечения ИБС с применением СЭТ наблюдается улучшение диастолической функции левого желудочка со снижением в нем конечного диастолического давления. В то же время, со стороны показателей систолической функции левого желудочка (фракция выброса, степень передне-заднего укорочения левого желудочка, скорость открытия аортального клапана, максимальная скорость выброса из левого желудочка) достоверных изменений отмечено не было.

На втором этапе исследования было оценено влияние СЭТ на содержание в крови показателей гуморального звена иммунной системы: иммуноглобулинов, С3- и С4- компонентов комплемента и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), (табл. 1).

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния проводимой терапии на содержание в крови иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM; С3-, С4-компонетов комплемента, иммунных комплексов. Отмечены тенденции к снижению концентрации IgG, но

увеличению количества ЦИК через месяц использования СЭТ.

При исследовании реакции клеточного звена иммунной системы на проводимую терапию нами не получено существенной разницы в содержании клеток CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{19}^+ , CD_{16}^+ в основной и контрольной группах (рисунк).

Динамика содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α у больных ИБС на фоне терапии Вобэнзимом представлена в табл. 2.

Анализ полученных данных свидетельствует о благоприятном влиянии Вобэнзима на содержание в плазме крови цитокинов IL-1 β , IL-8, IL-6 и TNF- α у больных стенокардией. Получено достоверное снижение содержания ИЛ-1 β и ИЛ-8 ($p=0,012$) и отмечена тенденция к снижению содержания ИЛ-6 и TNF α . Полученные результаты указывают на уменьшение активности иммунновоспалительного процесса у больных ИБС при проведении СЭТ. Вместе с тем отмечено повышение содержания IL-2 к периоду окончания лечения в группе СЭТ.

При исследовании влияния Вобэнзима на фагоцитарную активность макрофагов отмечено увеличение НСТ-теста с 4,5% до 13,25% ($p=0,128$), повышение фагоцитарного числа нейтрофилов с $55,0 \pm 4,94\%$ до $67,45 \pm 3,32\%$ ($p=0,345$) и моноцитов с $42,5 \pm 5,2\%$ до $59,3 \pm 6,8\%$ ($p=0,232$).

Известно, что препараты СЭТ улучшают процессы микроциркуляции за счет дезагрегантного и фибринолитического эффектов. Наряду с этим они повышают способность эритроцитов к деформабельности. У больных ИБС нарушения реологических свойств крови выявляются почти постоянно. На фоне лечения Вобэнзимом отмечалось улучшение этих показателей (табл. 3).

На фоне терапии произошло увеличение индекса АПТВ (активированного парциально-

Рисунок Содержание субпопуляций лимфоцитов (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{19}^+ , CD_{16}^+) на 30 сутки лечения в двух группах

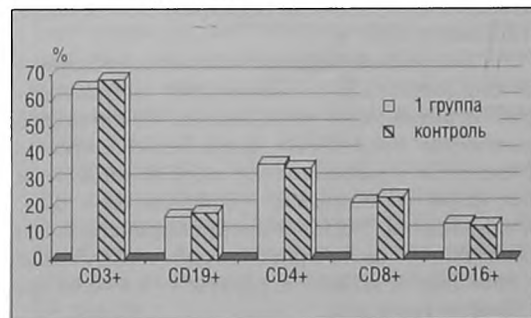


Таблица 3. Влияние комплексной терапии на показатели свертывания крови у больных ИБС

Показатель	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)
Время свертывания (мин)	7,21±1,3	8,25±1,7
Индекс АПТВ	0,85±0,02	0,97±0,02*
Фибриноген (г/л)	3,58±1,3	3,75±1,1
Тромбиновое время (сек)	9,5±3,2	11±2,4
Антитромбин III %	113±25,2	127±41,0
Лизис зуглобулиновой фрак. плазмы (мин)	102±37,5	120±41,4
Хагеман-зависимый лизис зуглобулиновой фракции плазмы (мин)	16,7±4,8	12±3,7

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 4. Влияние комплексной терапии на показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных ИБС

Показатель	До лечения (n=10)	После лечения (n=10)
Дискоциты %	70,7±6,1	74,9±8,5
Дискоксиноциты %	19,5±4,4	18±5,2
Сфероциты %	4,6±1,2	3,75±1,7
Сфероксиноциты %	5,4±1,0	3,4±0,8*
Сумма активных форм тромбоцитов %	29,3±5,7	25,1±4,0
Большие и средние агрегаты тромбоцитов	0,4±0,08	0,15±0,09*

Примечание. * — $p < 0,05$.

го тромбопластинового времени), тромбинового времени, уменьшение Хагеман-зависимого лизиса зуглобулиновой фракции плазмы, свидетельствующих об улучшении фибринолитических свойств крови, что благоприятно сказывалось на течении стенокардии у наблюдаемых больных.

Известна важная роль тромбоцитарного звена в развитии и поддержании воспалительного процесса в стенке сосуда — повышение активности тромбоцитов приводит к синтезу медиаторов воспаления и формированию тромбоцитарных агрегатов, приводящих к нарушению артериального кровотока у больных ИБС. Профилактика и лечение этих осложнений возможна при использовании полиэнзимных средств. Результаты влияния Вобэнзима на функциональную активность тромбоцитов представлены в табл. 4.

Комплексная терапия больных стенокардией способствовала нормализации внутрисосудистой активности тромбоцитов. Увеличилось количество неактивных форм тромбоцитов — дискоцитов и уменьшилось содержание активных форм тромбоцитов — сфероцитов и сфероксиноцитов. Одновременно зафиксировано уменьшение числа тромбоцитов, вовлеченных в большие и малые агрегаты с $0,4 \pm 0,08$ до $0,15 \pm 0,09$ ($p = 0,148$).

Обсуждение результатов

Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии СЭТ на течение стенокардии, однако механизмы метода остаются до конца не ясными. В связи с этим нам представлялось важным оценить влияние СЭТ на некоторые показатели функционального состояния иммунной системы и гемореологии, играющих значимую роль в патогенезе ИБС.

Многочисленными исследованиями показано, что у больных ИБС развиваются нарушения в различных звеньях иммунной системы. В последнее время получены данные, позволившие предположить, что развитие атеросклероза может быть связано с хроническим иммунным воспалением, подобным реакции гиперчувствительности замедленного типа (13). В пользу этого утверждения свидетельствуют обнаруживаемые в атеросклеротически измененных артериях Т- и В-лимфоциты, находящиеся в активном состоянии, отложение IgG и С3-, С5-фракций комплемента, очаговое разраста-

ние соединительной ткани. Особая роль в индукции сосудистого повреждения отводится цитокинам IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , активно секретируемым антигенпрезентирующими клетками и лимфоцитами, инфильтрирующими атеросклеротически измененную сосудистую стенку. Непосредственной причиной формирования атеросклероза являются липопротеины, проникающие в сосудистую стенку путем неспецифического рецептор-обусловленного эндоцитоза и подвергающиеся в интиме перекисной трансформации с образованием модифицированных липопротеинов (мЛП). Измененные липопротеины приобретают свойства аутоантигенов, к которым вырабатываются антитела, титр которых, в ряде случаев, коррелирует со степенью прогрессирования атеросклероза. Модифицированные ЛП, присутствующие в большом количестве в богатой макрофагами зоне атеросклеротического процесса, активируют продукцию цитокинов и хемокинов, являющихся стимуляторами для Т- и В-клеточной миграции в атеросклеротические бляшки, а также выработки антител и дифференцировке цитотоксических лимфоцитов *in situ*. Через CD40L обеспечивается костимуляторный сигнал для макрофагов и продукция ими провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, а также синтеза

аксида азота и свободных радикалов, усиливающих перекисную модификацию ЛПНП в атеросклеротических бляшках (14, 15, 16).

Имеющиеся в нашем распоряжении данные диктуют целесообразность применения у больных коронарным атеросклерозом в качестве этиотропной терапии средств, оказывающее иммунокорректирующее действие. В качестве такого средства мы предлагаем использовать энзимотерапию.

Контрольное исследование крови, выполненное у больных стенокардией через месяц от начала приема Вобэнзима, выявило достоверное снижение содержания IL-1 β и IL-8 и тенденцию к уменьшению содержания IL-2 и TNF- α . Содержание в крови IL-6 практически не изменилось. Можно предположить, что входящие в состав Вобэнзима гидролитические энзимы, способны ограничивать продукцию провоспалительных цитокинов непосредственно на уровне клетки-продуцента или опосредованно, через уменьшение воспалительного процесса в сосудистой стенке.

Способность отдельного цитокина оказывать соответствующие эффекты, зависит, главным образом, от рецепторного аппарата клетки-мишени. Снижение плотности рецепторов на клеточной мембране, по-существу, отменяет специфическое действие цитокина. Исследованиями, проведенными ранее показана способность энзимов, входящих в состав Вобэнзима, снижать экспрессию цитокиновых рецепторов и осуществлять их слущивание (shedding) (4). «Shedding» рецепторов обсуждается как возможный регуляторный механизм, противодействующий реализации эффектов цитокинов. Клиническая эффективность СЭТ при различных воспалительных процессах связана, по-нашему мнению, не столько со снижением концентрации цитокинов в крови, сколько с препятствием реализации их провоспалительных эффектов на уровне клетки-мишени через активный «shedding» цитокиновых рецепторов.

Изучение влияния СЭТ на содержание в крови лимфоцитов выявило отсутствие такового влияния; количественные показатели клеток CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₁₉⁺, CD₁₆⁺ сохранились на одном уровне весь период наблюдения.

Несомненный интерес представляет изменение функциональной активности фагоцитов при проведении СЭТ. Стимуляция *in vitro* мононуклеаров и цитотоксических клеток гидролитическими энзимами (трипсин, химотрипсин, бромелаин, папаин) приводила к активации МФ на 700%, а НК — на 1300% (16, 17). У наблюдаемых нами больных под влиянием СЭТ регистрировалось значимое увеличение фагоцитарного числа моноцитов и нейтрофилов и

увеличение значений НСТ-теста почти в 3 раза. Таким образом, повышение функциональной активности фагоцитов может вносить вклад в реализацию лечебных эффектов СЭТ, как за счет высвобождения эндотелий-релаксирующих факторов клетками макрофагальной системы, так и более полной элиминации иммунных комплексов, в избытке образующихся при атеросклерозе.

Используемые нами дозы Вобэнзима, не оказали существенного влияния на показатели гуморального звена иммунной системы: отмечены лишь тенденции в снижении содержания IgG, IgM, С3- и С4-компонентов компонента и статистически недостоверное увеличение содержания в крови ЦИК.

Среди механизмов, участвующих в реализации лечебного эффекта СЭТ, необходимо отметить фибринолитическое и дезагрегантное действие гидролитических ферментов (18). На фоне лечения произошло увеличение парциального тромбластинового времени, возросла фибринолитическая активность плазмы. В значительной степени улучшение гемодинамических показателей у больных ИБС связано с нормализацией функции тромбоцитов: в 1-ой группе отмечено уменьшение активных форм тромбоцитов — сферозоиноцитов и тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты по сравнению с группой контроля. Указанные изменения способствовали улучшению коронарного кровотока, уменьшали эндотелиальную дисфункцию.

Клиническая эффективность метода, развившаяся в урежении приступов стенокардии, связана как с улучшением реологических свойств крови (19, 20) так и с уменьшением иммуновоспалительного процесса в сосудистой стенке, главным образом за счет уменьшения продукции провоспалительных цитокинов. Однако нельзя исключить и прямого вазодилатирующего эффекта энзимов, стимулирующих в эндотелии выработку таких релаксирующих факторов, как оксид азота и простаглицлин (19).

При анализе данных эхокардиографии выявлено улучшение диастолической функции сердца, что проявилось повышением скорости трансмитрального кровотока в фазу ранней диастолы (Е) и понижением скорости предсердной фазы (А) наполнения левого желудочка. При этом расчетное конечное диастолическое давление в левом желудочке после проведенного лечения имело тенденцию к снижению с 18,4 \pm 6,2 мм рт. ст. до 12,2 \pm 4,8 мм рт. ст.

Интересные данные были получены нами при исследовании морфофункциональных свойств миокарда. Применение СЭТ привело к снижению эхо-плотности в зонах очагового склероза за период наблюдения в среднем на 2,5 усл. ед.

Исчезновение морфофункциональных параметров миокарда на фоне лечения мы склонны связывать, в первую очередь, с ликвидацией зон мышечной контрактуры. Менее вероятно прямое антисклеротическое влияние СЭТ на фиброзные очаги, хотя, оно также не исключается.

Таким образом, можно констатировать эффективность системной энзимотерапии у больных стенокардией, проявившуюся как в улучшении клинической симптоматики, так и данных объективных исследований. Энзимы воздействуют на основные патогенетические факторы патологического процесса при стенокардии: уменьшают активность цитокинового звена воспаления, оказывают дезагрегантное и фибринолитическое действие, повышают фагоцитарную активность мононуклеаров.

Наряду с перечисленными эффектами энзимотерапии представляется важным отметить и общеметаболический эффект, связанный с улучшением обменных процессов в миокарде, способствующих улучшению функциональных показателей работы сердца.

Полученные в процессе наблюдения клинико-лабораторные и эхокардиографические данные позволяют рекомендовать использование энзимотерапии в комплексном лечении не только у больных с неосложненным течением ИБС, но и при структурных нарушениях в миокарде. Системная энзимотерапия особенно показана пациентам с тяжелым течением коронарного атеросклероза и у больных с прогрессирующим течением стенокардии.

В заключении необходимо отметить, что все пациенты ИБС хорошо перенесли комплексную терапию, серьезных побочных действий препарата Вобэнзим, потребовавших бы его отмены, зарегистрировано не было.

Выводы

1. Препарат Вобэнзим в комплексном лечении больных стабильной стенокардией оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания. Энзимотерапия способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, TNF- α), оказывает фибринолитическое и дезагрегантное действие, улучшает морфофункциональные показатели миокарда.

2. Вобэнзим применяется в комплексе с базисными средствами лечения ИБС: бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, нитратами. При необходимости препарат можно сочетать с ингибиторами АПФ, аспирином. Вобэнзим следует назначать в дозе по 5 драже 3 раза в день до приема пищи в течение 1-2 месяцев, в последующем периоде дозу препарата можно понижать до 6-9 драже в сутки.

3. Противопоказаниями к назначению системной энзимотерапии являются заболевания, сопровождающиеся нарушением процессов свертывания крови, тромбоцитопенией, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.

Литература

1. Matthews D. M.: Protein Absorbtion. Willey-Liss, New York. 1992.
2. Barret A. J., Starkey P.M.: The interaction of b2-M with proteinases. *Biochem. J.* 1973; 133: 709.
3. Streichhahn P., W. Pollinger, K. Ransberger: Resorption partikularer und makromolekularer Darminhaltsstoffe. *Natur- und Ganzheitsmedizin.* 1988; 1: 90.
4. Системная энзимотерапия. Под редакцией В.И. Мазурова. СПб: Моби Дик; 1996; 206 с.
5. Guggenbichler J.P. Einfluss hydrolytischer Enzyme auf Thrombus-bildung und Thrombolysse. *Med. Welt.* 1988; 39: 277.
6. Desser L., Kokron E., Rehberger A. Tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6) synthesis in human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) induced by proteolytic enzymes and amylase in vitro and in vivo. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1992;118(suppl): R81.
7. Nortier J., Vandenabeele P., Noel E. et al. Enzymatic degradation of tumor necrosis factor by activated human neutrophils: Role of elastase. *Life Sciences.* 1991; 49: 1879-1886.
8. Leskovaar P. AIDS: Neuartige Therapiekonzepte. *Dtsch. Z. Oncol.* 1990;18: 120-124.
9. Bazil V., J.L. Strominger: Shedding as a mechanism of down-modulation of CD14 on stimulated human monocytes. *The Journal of Immunology.* 1991; 147(5):1567-574.
10. Tax W. J. M., J. G. J. van de Winkel: Human Fcg receptor II: A standy receptor activated by protheolysis? *Immunology Today.* 1990;11(9): 308-310.
11. Steffen C., Menzel J. Grundlagenuntersuchung zur Enzymtherapie bei Immunkomplexkrankheiten. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1985; 97: 525.
12. Trevanil A. S., G. A. Andonegui, M. A. Isturiz et al.: Effect of proteolytic enzymes on neutrophil FcRII activity. *Immunology.* 1994; 82: 632-637.
13. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Взгляд на решение проблемы атеросклероза. *Вест. Рос. АМН.* 1999; 9: 33-37.
14. Amberger A., Maczek C., Jurgens G. et al. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells. *Cell Stress Chaperones.* 1997; 2(2): 94-103.
15. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996; 87(6):2092-2147.
16. Mach F., Schonbeck U., Bonnefoy J.Y. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40. *Circulation.* 1997; 15; 96(2): 396-399.
17. Desser L., A. Rehberger, W. Paucovits: Proteolytic enzymes amylase induce cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Cancer Biotherapy.* 1994;9(3): 253-263.
18. Kleine M. W., Pabst H. Wirkung einer oralen Enzymtherapie auf experimentell erzeugte Hamatome *Forum Pract.* 1988; 27: 42-46.
19. Радзевич А. Э., Коняхин А. Ю., Шмелева Н. В. и др. Применение Вобэнзима при лечении стенокардии напряжения: реология крови и фибринолиз. VII Национальный Конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2000; с. 23.
20. Радзевич А. Э., Коняхин А. Ю., Зельтень Е. М. и др. Применение Вобэнзима при лечении инфаркта миокарда: реология крови и фибринолиз. VII Национальный Конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2000; с.40.