

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-201-3-66-70

УДК 616.72-002-08:615.2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТА БРОМЕЛАИН, ТРИПСИН В СРАВНЕНИИ С ДИКЛОФЕНАКОМ

К.Д. РАХИМОВ, М.Г. НОГАЕВА <https://orcid.org/0000-0003-1182-5967>

АО «Национальный медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан



Рахимов К.Д.

В настоящее время в лечении больных с остеоартрозом (ОА) широко применяется метод системной энзимотерапии. Энзимы регулируют уровень активности ключевых цитокинов, повышают фибринолиз, блокируют воспалительный процесс, предотвращая при этом его патологическое развитие. В статье приведены научные клинические исследования комбинированного ферментного препарата, где доказана его эффективность и безопасность в сравнении с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) диклофенак в лечении остеоартроза.

Ключевые слова: системная энзимотерапия, бромелаин, трипсин, нестероидные противовоспалительные препарат, диклофенак.

Для цитирования: Рахимов К.Д., Ногаета М.Г. Эффективность и безопасность действия ферментного препарата бромелаин, трипсин в сравнении с диклофенаком // Медицина (Алматы). – 2019. – №3(201). – С. 66-70

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

ДИКЛОФЕНАКПЕН САЛЫСТЫРҒАНДА КОМБИНИРЛЕНГЕН ФЕРМЕНТТЫ ПРЕПАРАТТАРДЫҢ БРОМЕЛАИН, ТРИПСИН ТИІМДІЛІГІ ЖӘНЕ ҚАУІПСІЗДІК ӘСЕРІ

К.Д. РАХИМОВ, М.Г. НОГАЕВА <https://orcid.org/0000-0003-1182-5967>

АҚ «Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Қазіргі уақытта остеоартрозы (ОА) бар науқастардың емінде кеңінен жүйелі энзимотерапия әдісі қолданады. Энзимдер цитокиндердің белсенділік деңгейін реттейді, фибринолизді жоғарылатады, қабыну процесін тежейді, сондай ақ оның патологиялық дамуына жол бермейді. Мақалада стероиды емес қабынуға қарсы препарат (СЕКҚ) диклофенакпен салыстырғанда, вобэнзим плюс препаратының ғылыми клиникалық зерттеулері келтірілген, яғни ОА емінде оның тиімділігі мен қауіпсіздігі дәлелденген.

Негізгі сөздер: жүйелі энзимотерапия, бромелаин, трипсин, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар, диклофенак.

S U M M A R Y

EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED ACTIONS OF THE ENZYME PREPARATION BROMELAIN, TRYPSIN IN COMPARISON WITH DICLOFENAC

KD RAHIMOV, MG NOGAeva <https://orcid.org/0000-0003-1182-5967>

National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Nowadays in the treatment of patients with osteoarthritis is widely used method of systemic enzyme therapy. Enzymes regulate the level of activity of key cytokines, increase fibrinolysis, block the inflammatory process, while preventing its pathological development. The article presents scientific clinical studies of the combined enzyme preparation, where its efficacy and safety are proved in comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac in the treatment of osteoarthritis.

Key words: systemic enzyme therapy, bromelain, trypsin, nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac

For reference: Rahimov KD, Nogaeva MG. Efficacy and safety of enzyme preparation bromelain, trypsin in comparison with diclofenac. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;3 (201):66-70 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-201-3-66-70

Контакты: Ногаета Марал Газизовна, кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор (доцент) кафедры ОБП №1 АО «Национальный медицинский университет», г. Алматы.
E-mail: maral.nogaeva@mail.ru

Contacts: Maral G Nogaeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Medical Practice №1 of the National Medical University, Almaty c., e-mail: maral.nogaeva@mail.ru

Поступила 04.03.2019

Системная энзимотерапия (СЭТ) – это медикаментозный метод лечения, специально выделенный из состава гидролитических энзимов растительного и животного происхождения. Энзимы (биокатализаторы) – это специфические белки, которые ускоряют химические процессы в живых организмах. При пероральном приеме энзимы

из тонкой кишки поступают непосредственно в сосудистую систему и оказывают лечебный эффект через воздействие на иммунитет, гемостаз, реологию крови. СЭТ обладает следующими основными эффектами: иммуномодулирующий, противовоспалительный, противоотечный, фибринолитический, дезагрегантный, гипокоагуляционный. С помощью

СЭТ происходит удаление иммунных комплексов из кровотока и мембранных депозитов из тканей, из очага воспаления выводятся детриты, белковые, токсические компоненты и другие продукты, образующиеся при остром и хроническом воспалительном процессе. Системные энзимы (Вобэнзим плюс, Флогэнзим) содержат протеазы, которые воздействуют на определенный субстрат воспаления, тем самым снижают активность воспалительного процесса, препятствуют дальнейшему развитию патологического процесса, улучшают реологические свойства крови, модулируют физиологические защитные реакции организма, восстанавливают микроциркуляцию, ускоряют и управляют всеми процессами жизнедеятельности организма.

Основоположниками СЭТ являются профессор Макс Вольф и биохимик Хелен Бэнитез, которые совместно разработали препарат на основе энзимов растительного и животного происхождения в оптимально подобранных комбинациях и концентрациях. СЭТ включает в себя ферменты животного (трипсин) и растительного (бромелаин) происхождения с рутозидом. 1 таблетка Вобэнзим плюс содержит активные вещества: бромелаин – 450 FIP* - ЕД, трипсин – 1440 FIP - ЕД, рутозидатригидрат - 100 мг.

Примечание*: FIP - ЕД – единицы Federation International Pharmaceutica.

Терапевтическое действие ферментов осуществляется через влияние на воспалительный процесс, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и иммунитет. При воспалительном процессе комплексы энзимов уменьшают инфильтрацию интерстиция плазматическими белками и увеличивают выведение белкового детрита и депозитов фибрина из зоны воспаления, т.е. способствуют утилизации продуктов воспаления, повышают снабжение тканей питательными веществами и кислородом за счет снижения агрегации тромбоцитов и улучшения пластических свойств эритроцитов. Одним из главных механизмов, посредством которых осуществляется действие системных гидролаз, является «дренаж» лимфатической и венозной систем. Ферменты препятствуют переходу хронического воспалительного процесса в рецидивирующую стадию, улучшают метаболические процессы в очаге воспаления и расщепляют медиаторы воспаления.

Так как энзимы являются природными, высокоактивными модуляторами воспаления, они тем самым ускоряют процесс выздоровления [1, 2].

В последние годы СЭТ находит широкое применение в самых различных областях медицины: заболевания опорно-двигательной, дыхательной и мочевыделительной систем, кардиология, гинекология, травматология. Действие препарата основано на образовании комплекса между ферментами, входящими в состав препарата, и ингибиторами сериновых протеаз, главным образом альфа2-макроглобулином (α_2 -М). Энзимы регулируют уровень активности ключевых цитокинов, повышают фибринолиз, улучшают реологические свойства крови, оптимизируют процесс воспаления [3]. Эффективность применения вобэнзима на фоне комплексной терапии показана и в терапии болезней костно-мышечной системы (БКМС) – это ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), реактивный артрит (РеА), остеоартроз (ОА), болезнь Бехтерева, плечелопаточный

периартрит, фибромиалгия и другие заболевания [4].

Ученые отмечают, что продолжительность жизни людей снижают заболевания сердечно-сосудистой системы и онкологические болезни, а по качеству жизни самые тяжелые – это заболевания суставов, что приводит к тяжелой инвалидности. Пациенты, страдающих РА, – это реально очень тяжелые инвалиды, так же как и пациенты с ОА, при котором требуется эндопротезирование суставов [5].

В мире около 1% населения диагностируют заболевания суставов, после 60 лет количество страдающих этой болезнью нарастает и достигает 80% [6]. В связи с постарением населения ожидается, что к 2020 году ОА станет четвертой по значимости причиной инвалидности [7]. Эти статистические данные отражают и состояние казахстанского общества.

На сегодняшний день БКМС являются одним из самых медико-социально значимых проблем Республики Казахстан, с каждым годом, несмотря на применение различной базисной противовоспалительной терапии (БПВТ), увеличиваются рост заболеваемости, ранняя и стойкая инвалидизация, потребность длительного лечения и реабилитации.

По распространенности БКМС стоят на 3-м месте после болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований [8]. Имеется ряд клинических исследований с применением вобэнзима плюс в комплексном лечении ОА, одним из главных квалификационных критериев которого является суставной синдром.

Суставный синдром – это клиническое проявление всех ревматических заболеваний, проведение дифференциального диагноза определяет нозологическую форму болезни для выбора терапевтического подхода [9].

ОА – хроническое заболевание суставов дегенеративно-дистрофического генеза, характеризующееся деградацией и истончением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости, формированием краевых остеофитов, с сопутствующим поражением синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц сустава.

В ряде клинических исследований сравнивали эффективность комбинированного ферментного препарата и нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) диклофенак у больных гонартрозом с явлениями синовита на фоне приема структурно-модифицирующих препаратов (хондропротекторов) [10].

Приводим данные исследования зарубежных ученых (Германия, США), где комбинированный ферментный препарат Вобэнзим плюс принимали пациенты среднего и старшего возраста с ОА коленного сустава средней и тяжелой степени тяжести по две таблетки три раза в день в течение 12 недель, что привело к значительному улучшению функционального индекса Лекен, купированию болевого синдрома и улучшению функционирования сустава. На фоне терапии Вобэнзим плюс отмечалась гибкость суставов, пациенты могли ходить на существенные расстояния. Преимущества терапии были сопоставимы с действием диклофенака (150 мг) и превышали реакцию на плацебо. Клинические наблюдения показывают, что диклофенак (ДИК) и комбинированный ферментный препарат оказывают одинаковое противовоспалительное действие и улучшают функциональность коленных суставов. Но самостоятельная оценка уровня боли в соответствии с индексом

выраженности Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), оценка функциональности сустава (подшкала WOMAC-C) значительно отличались между группами ДИК и плацебо, но не отличались в группах Вобэнзима плюс и плацебо или ДИК. Как показывает анализ WOMAC, в группе Вобэнзим плюс отмечены улучшения, которые сопоставимы с результатами индекса Лекена, но при этом не достигли статистической значимости [11]. Имеется множество литературных данных, где рассматриваются эффективность и безопасность применения комбинации ферментов в купировании боли в суставах [12-16, 17, 18-21], в нескольких проведенных исследованиях было доложено об улучшении подвижности и восстановлении суставов после точечных травм, то есть более быстрое возвращение к тренировкам и соревнованиям [22-25]. Комбинация ферментов Вобэнзим плюс может быть настолько эффективной, как и НПВП ДИК при лечении хронического ОА коленного сустава в течение 12 недель с профилем безопасности, подобным плацебо. Вобэнзим плюс может быть рекомендован в лечении гонартроза коленного сустава на протяжении длительного периода, так как является безопасным и эффективным препаратом [11].

Майклом Юбералль и соавторами (Германия) проведен объединенный повторный анализ (на уровне отдельных пациентов) представленных пациентами данных, которые были получены в ходе проспективных, рандомизированных, двойных слепых исследований на параллельных группах взрослых пациентов, страдающих остеоартритом коленного сустава от умеренной до серьезной степени тяжести, проходивших лечение с применением комбинированного ферментного препарата для перорального приема (ПКФП) или ДИК на протяжении, по меньшей мере, 3-х недель. Подходящие исследования были определены посредством общего поиска по литературе и базам данных. Данные брались из первоначальных индивидуальных регистрационных карт и повторно анализировались комитетом по оценке слепым методом. Основным ожидаемым результатом являлось улучшение балла согласно алгофункциональному индексу Лекена (LAFI) по завершении исследования в сравнении с исходным показателем. В качестве дополнительных ожидаемых результатов рассматривались частота случаев объективного ответа согласно LAFI, изменения, связанные с лечением интенсивности боли, нежелательные явления и лабораторные показатели.

Дозировка ПКФП являлась постоянной среди всех шести исследований и предусматривала получение шести таблеток в сутки (две таб. 3 раза в сутки), доза ДИК варьировалась между исследованиями: в трех использовался режим с референтной дозой 150 мг (одна таб. 3 раза в сутки) в течение первой недели, затем 100 мг (одна таб. 2 раза в сутки) в оставшийся период лечения [26, 27, 28]; в двух исследованиях принимали 100 мг (одна таб. 2 раза в сутки) на протяжении всего периода лечения [29, 30]; и в одном исследовании - доза 150 мг (две таб. 3 раза в сутки) на протяжении всего периода лечения [11]. Только в одном исследовании участвовала группа получения чистого плацебо в дополнение к ПКФП и ДИК [11], остальные пять исследований проводились исключительно с активным контролем. Участники рандомизировались для получения три раза в сутки либо одной таблетки ДИК и двух таблеток

неотличимого плацебо, либо двух таблеток Вобэнзим плюс и одной таблетки плацебо согласно методу контроля с помощью двух плацебо. По результатам исследования баллы LAFI уменьшились при обоих видах лечения и существенно улучшились после получения лечения в сравнении с исходными показателями (ПКФП с $12,6 \pm 2,4$ до $9,1 \pm 3,9$, ДИК с $12,7 \pm 2,4$ до $9,1 \pm 4,2$, величина эффекта $0,9/0,88$; $P < 0,001$ для каждого). Одновременно с этим значительно улучшились показатели, связанные с движением интенсивности по 11-балльной шкале количественной оценки боли ($P < 0,001$), с начала ($6,4 \pm 1,9/6,6 \pm 1,8$) до завершения ($3,8 \pm 2,7/3,9 \pm 2,5$) исследования. При применении ПКФП изменения в лабораторных показателях были наименьшими, чем при получении ДИК: в среднем, у 18,8% по сравнению с 86,3% пациентов наблюдались снижения показателей гемоглобина, гематокрита или числа эритроцитов ($P < 0,001$) и у 28,2% по сравнению с 72,6% отмечалось увеличение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гаммаглутаминтрансферазы (ГТФ) ($P < 0,001$) [31].

Таким образом Вобэнзим плюс безопасный по профилю препарат в сравнении с диклофенаком, характеризуется наименьшей частотой нежелательных явлений со стороны лабораторных данных по образцам крови, до и после проведенного лечения практически полностью отсутствуют изменения в анализах крови, в то время как лечение ДИК сопровождалось изменениями в печеночных ферментах. Вобэнзим плюс - это эффективный препарат для повседневного купирования вызванных ОА суставных болей.

Кляйн Г. и соавт. (2006) изучали эффективность и переносимость энзимов в лечении ОА тазобедренного сустава. Авторами было проведено двойное слепое исследование методом случайной выборки с двумя параллельными группами на 90 пациентов с ОА тазобедренного сустава, из них 45 принимали Вобэнзим плюс и 45 пациентов ДИК. Лечение составило шесть недель. Критерии эффективности терапии оценивали по индексам WOMAC и Лекена. Данное исследование показало статистически эквивалентность Вобэнзима плюс действию ДИК [32].

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, следует, что зарубежные авторы уделяют большое внимание изучению эффективности энзимов при суставном синдроме в клинической практике. Зарубежными и казахстанскими учеными проводятся углубленные научные исследования по изучению эффективности и безопасности СЭТ в различных областях медицины.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья опубликована при поддержке Представительства «MUCOSPharma CZS P. O.» в РК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Вальд М. Механизмы воспаления и влияние протеолитических энзимов / М. Вальд, З. Масиновски, М. Лыскова, В. Шебкова // Доктор Ру. 2007. Прил. № 1, С. 5-12. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-361-365
- 2 Михайлов И.Б., Стернин Ю.И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии // Архив внутренней медицины. -2012. - №1(3). – С. 15-19. DOI: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19
- 3 Комарова С.А., Ибрагимов Л.А., Камилов Ф.Х. Изучение активности ферментов антиоксидантной защиты и уровня цитокинов у больных остеоартрозом в процессе лечения препаратом wobenzym // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7(2). – С. 37 - 40
- 4 Лила А.М. Применение системной энзимотерапии в комплексном лечении ревматоидного артрита и системной красной волчанки: информационное письмо / А.М. Лила. – СПб.: «ИПК «Бионт», 2004. – С. 7
- 5 Возможности МРТ-исследований в диагностике заболеваний суставов. [Электронный ресурс] http://www.okd.ru/patient/it_important/doc/17.pdf
- 6 Ногаева М.Г. Клинические особенности и оптимизация лечения реактивного артрита: автореф. ... канд. мед. наук. – Семей, 2010. – С. 3
- 7 Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb; 45(4 Suppl): S3-S11. DOI.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.010 [CrossRef PubMed Google Scholar]
- 8 Петрунько И.Л. Заболеваемость, инвалидность вследствие болезней костно-мышечной системы, их медико-социальная значимость и научное обоснование системы реабилитации инвалидов: автореф. ... доктора мед. наук. – М., 2011. – С. 3 – 4
- 9 Ногаева М.Г. Суставной синдром в работе врача общей практики: Учебно-методическое пособие. – Алматы, 2013. – 145 с.
- 10 Болезни суставов. - [Электронный ресурс] <https://medbe.ru/materials/osteokhondropatii-i-osteoartritozy/lechenie-i-prognoz-osteoartritoza/>
- 11 Wolfgang W. Bolten, Michael J. Glade, Sonja Raum, and Barry W. Ritz The Safety and Efficacy of an Enzyme Combination in Managing Knee Osteoarthritis Pain in Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *Arthritis Volume 2015*, Article ID 251521, 7 pages DOI.org/10.1155/2015/251521
- 12 Akhtar N.M., Naseer R., Farooqi A.Z., Aziz W. and Nazir M. Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee—a double-blind prospective randomized study // *Clinical Rheumatology.* – 2004. – Vol. 23, no. 5. – P. 410-415 [PubMed Google Scholar]
- 13 Singer F. and Oberleitner H. Osteoarthritis of the knee—effectiveness of enzymes vs diclofenac in acute phase of osteoarthritis of the knee—a randomized, double blind controlled study // *Wiener Medizinische Wochenschrift.* – 1996. – Vol. 146, no. 3. – P. 55-58 [MEDLINE/PubMed Google Scholar]
- 14 Singer F., Singer C. and Oberleitner H. Phlogenzym versus diclofenac in the treatment of activated osteoarthritis of the knee. A double-blind prospective randomized study // *International Journal of Immunotherapy.* – 2001. – Vol. 17, no. 2-4. – P. 135-141 [Google Scholar]
- 15 Klein G., Kullich W., Schnitker J. and Schwann H. Efficacy and tolerance of an oral enzyme combination in painful osteoarthritis of the hip. A double-Blind, randomised study comparing oral enzymes with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Clinical and Experimental Rheumatology.* – 2006. – Vol. 24, no. 1. – P. 25-30 [Google Scholar PubMed]
- 16 Klein G. and Kullich W. Short-term treatment of painful osteoarthritis of the knee with oral enzymes // *Clinical Drug Investigation.* – 2000. – Vol. 19, no. 1. – P. 15-23 DOI 10.2165/00044011-200019010 [Google Scholar]
- 17 Mazourov V.I., Lila A.M., Klimko N.N., Raimuev K.V. and Makulova T.G. The efficacy of systemic enzyme therapy in

REFERENCES

- 1 Wald M. Mechanisms of inflammation and the effect of proteolytic enzymes / Wald M, Masinovsky Z, Lysikova M, Shebkova V. *Doktor Ry = Doctor Ru.* 2007. App. № 1, p. 5-12. (In Russ.) DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-361-365
- 2 Mikhailov IB, Sternin YuI, Selected issues of clinical pharmacology of systemic enzyme therapy. *Arhiv vnyutrennei meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2012;(1):15-19. (In Russ.) DOI: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19.
- 3 Komarova SA, Ibrahimova LA, Kamilov FH. Study of antioxidant protection enzymes activity and cytokine levels in patients with osteoarthritis during treatment with Wobenzym. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan.* – 2012. – Vol. 7(2). – P. 37 - 40 (In Russ.)
- 4 Lila AM. the Use of systemic enzyme therapy in complex treatment of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a newsletter / M. A. Lila. – Spb.: "IPK "BIONT", 2004. – P. 7 (In Russ.)
- 5 Possibilities of MRT studies in the diagnosis of joint diseases. [Electronic resource] http://www.okd.ru/patient/it_important/doc/17.pdf (In Russ.)
- 6 Nogaeva MG. Clinical features and optimization of treatment of reactive arthritis: abstract. ... Cand. med. sciences. – Semey. – 2010. – P. 3-10 (In Russ.)
- 7 Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis - From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb; 45(4 Suppl):S3-11. DOI.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.010 [CrossRef PubMed Google Scholar].
- 8 Petrunko IL. Morbidity, disability due to diseases of the musculoskeletal system, their medical and social significance and scientific justification of the system of rehabilitation of disabled people: abstract. ... Dr. med. sciences. – M., 2011. – P. 3 – 4. (In Russ.)
- 9 Nogaeva MG. Articular syndrome in the work of a General practitioner: Teaching aid. – Almaty, 2013. P. 145 (In Russ.)
- 10 Joint disease. - [Electronic resource] <https://medbe.ru/materials/osteokhondropatii-i-osteoartritozy/lechenie-i-prognoz-osteoartritoza/>
- 11 Wolfgang W. Bolten, Michael J. Glade, Sonia Raum and Barry W. Ritz. Safety and efficacy of enzyme combination in relief of pain syndrome observed in osteoarthritis of the knee in adults: double-blind, placebo-controlled random sample study (clinical study) // *Medicine.* – 2015. - № 4. – P. 59 – 67. DOI.org/10.1155/2015/251521
- 12 Akhtar NM, Naseer R, Farooqi AZ, Aziz W. and Nazir M. Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee—a double-blind prospective randomized study. *Clinical Rheumatology.* 2004;23(5): 410-415 [PubMed Google Scholar]
- 13 Singer F. and Oberleitner H. Osteoarthritis of the knee—effectiveness of enzymes vs diclofenac in acute phase of osteoarthritis of the knee—a randomized, double blind controlled study. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 1996;146(3): 55-58 [MEDLINE/PubMed Google Scholar]
- 14 Singer F, Singer C. and Oberleitner H. Phlogenzym versus diclofenac in the treatment of activated osteoarthritis of the knee. A double-blind prospective randomized study. *International Journal of Immunotherapy.* 2001;17(2-4):135-141 [Google Scholar]
- 15 Klein G, Kullich W, Schnitker J. and Schwann H. Efficacy and tolerance of an oral enzyme combination in painful osteoarthritis of the hip. A double-Blind, randomised study comparing oral enzymes with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2006;24(1):25-30 [Google Scholar PubMed]
- 16 Klein G. and Kullich W. Short-term treatment of painful osteoarthritis of the knee with oral enzymes. *Clinical Drug Investigation.* 2000;19(1):15-23. DOI 10.2165/00044011-200019010 [Google Scholar]
- 17 Mazourov VI, Lila AM, Klimko NN, Raimuev KV. and Makulova TG. The efficacy of systemic enzyme therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *International Journal of Immunotherapy.* 1997;13(3-4): 85-91[Google Scholar]
- 18 Kovalenko VB, Shuba NM, Golovatskiy IV, Bortkevich

the treatment of rheumatoid arthritis // *International Journal of Immunotherapy*. – 1997. – Vol. 13, no. 3-4. – P. 85-91 [Google Scholar]

18 Kovalenko V.B., Shuba N.M., Golovatskiy I.V., Bortkevich O.P. and Yasinskaya V.A. Estimation of efficacy of basic therapy of rheumatoid arthritis on the basis of systemic enzyme therapy: results of five-year monitoring // *International Journal of Immunotherapy*. – 2001. – Vol. 17, no. 2-4. – P. 129-133 [Google Scholar]

19 Klein G. and Kullich W. Pain reduction in rheumatic diseases by oral therapy with enzymes // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 1999. – Vol. 149, no. 21 - 22. – P. 577-580 [Google Scholar]

20 Szczurko O., Cooley K., Mills E.J., Zhou Q., Perri D. and Seely D. Naturopathic treatment of rotator cuff tendinitis among Canadian postal workers: a randomized controlled trial // *Arthritis Care and Research*. – 2009. – Vol. 61, no. 8. – P. 1037-1045 DOI/10.1002/art.24675/full [Google Scholar]

21 Leipner J., Iten F. and Saller R. Therapy with proteolytic enzymes in rheumatic disorders // *BioDrugs*. – 2001. – Vol. 15, no. 12. – P. 779-789 DOI:org/10.1016/B978-0-12-382219-2.00423-3 [Google Scholar PubMed]

22 Wittenborg A., Bock P.R., Hanisch J., R. Saller, and Schneider B. Comparative epidemiological study in patients with rheumatic diseases illustrated in an example of a treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus an oral enzyme combination // *Drug Research*. – 2000. – Vol. 50, no. 8. – P. 728-738 [Google Scholar]

23 Malovic P. Enzymoterapia futbalových urazov // *Casopis Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*. – 2008. – Vol. 7. – P. 138-140 [Google Scholar]

24 Wörschhauser S. and Zuschlag J.M. Prophylaxe der weichteilverletzungen bei kontakt sportarten // *Der Allgemeinarzt*. – 1991. – Vol. 16. – P. 1285-1287 [Google Scholar]

25 Doenicke A. and Hoernecke R. Wirksame behandlung von traumen mit schwellungen und/oder hämatom im eishockesport durch enzymtherapie // *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. – 1993. – Vol. 5. – P. 214-219 [Google Scholar]

26 Singer F., Singer C., Oberleitner H. Phlogenzym versus diclofenac in the treatment of activated osteoarthritis of the knee: a double-blind prospective randomized study // *Int J Immunother*. – 2001. – No 17. – P. 135-141 [MEDLINE]

27 Klein G., Kullich W. Short-term treatment of painful osteoarthritis of the knee with oral enzymes: a randomized, double-blind study versus diclofenac // *Clin Druglrrvestig*. – 2000. – No 19. – P. 15-23 [Google Scholar]

28 Herrera E.G. Phlogenzym in the treatment of a monoarticular painful gonarthritis: efficacy and tolerance. 1998. Available from: <http://www.wobenzym.cz/cdweb/mucos/pittompg.htm>. Accessed June 12, 2016 [Google Scholar]

29 Akhtar N.M., Naseer R., Farooqi A.Z., Aziz W., Nazir M. Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee: a double-blind prospective randomized study // *Clin Rheumatol*. – 2004. – No 23. – P. 410-415 [Google Scholar]

30 Roth S.H., Stauder G.M. Oral enzyme therapy (Phlogenzym) in osteo arthritis: long-term comparative study against diclofenac. Poster pre sented at: 65th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology; November 11-15, 2001; San Francisco, CA. [Google Scholar]

31 Юбералль М., Герхард Г.Г., Мюллер-Швеве, Виганд Р., Эсснер У. Сравнение эффективности, переносимости и безопасности комбинированного ферментного препарата для прорального приема и диклофенака при лечении остеоартрита коленного сустава: результаты объединенного повторного анализа данных шести рандомизированных контролируемых исследований, проводимого на уровне отдельных пациентов // *Journal of Pain Research*. – 2016. – No 9. – P. 941-961 DOI <https://doi.org/10.2147/JPR.S108563>

32 Абдуразаков У.А. Об эффективности гидролитических энзимов при лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательной системы // *Медицина (Алматы)*. – 2016. – № 12(174). – С. 51 – 56.

OP. and Yasinskaya V.A. Estimation of efficacy of basic therapy of rheumatoid arthritis on the basis of systemic enzyme therapy: results of five-year monitoring. *International Journal of Immunotherapy*. 2001;17(2 – 4):129-133 [Google Scholar]

19 Klein G. and Kullich W. Pain reduction in rheumatic diseases by oral therapy with enzymes. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1999;149(21-22):577-580 [Google Scholar]

20 Szczurko O, Cooley K, Mills EJ, Zhou Q, Perri D. and Seely D. Naturopathic treatment of rotator cuff tendinitis among Canadian postal workers: a randomized controlled trial. *Arthritis Care and Research*. 2009;61(8):1037-1045. DOI/10.1002/art.24675/full [Google Scholar]

21 Leipner J, Iten F. and Saller R. Therapy with proteolytic enzymes in rheumatic disorders. *BioDrugs*. 2001;15(12):779-789 DOI:org/10.1016/B978-0-12-382219-2.00423-3 [Google Scholar PubMed]

22 Wittenborg A, Bock PR., Hanisch J, R. Saller and Schneider B. Comparative epidemiological study in patients with rheumatic diseases illustrated in an example of a treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus an oral enzyme combination. *Drug Research*. 2000; 50(8): 728-738 [Google Scholar]

23 Malovic P. Enzymoterapia futbalových urazov. *Casopis Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca*. 2008;7:138-140 [Google Scholar]

24 Wörschhauser S. and Zuschlag JM. Prophylaxe der weichteilverletzungen bei kontakt sportarten. *Der Allgemeinarzt*. 1991;16:1285-1287 [Google Scholar]

25 Doenicke A. and Hoernecke R. Wirksame behandlung von traumen mit schwellungen und/oder hämatom im eishockesport durch enzymtherapie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 1993; 5: 214-219 [Google Scholar]

26 Singer F, Singer C, Oberleitner H. Phlogenzym versus diclofenac in the treatment of activated osteoarthritis of the knee: a double-blind prospective randomized study. *Int J Immunother*. 2001;17:135-141 [MEDLINE]

27 Klein G, Kullich W Short-term treatment of painful osteoarthritis of the knee with oral enzymes: a randomized, double-blind study versus diclofenac. *Clin Druglrrvestig*. 2000;19:15-23 [Google Scholar]

28 Herrera EG. Phlogenzym in the treatment of a monoarticular painful gonarthritis: efficacy and tolerance. 1998. Available from: <http://www.wobenzym.cz/cdweb/mucos/pittompg.htm>. Accessed June 12, 2016 [Google Scholar]

29 Akhtar NM, Naseer R, Farooqi AZ, Aziz W, Nazir M. Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee: a double-blind prospective randomized study. *Clin Rheumatol*. 2004;23:410-415 DOI 10.1007/s10067-004-0902-y [Google Scholar]

29 Klein G, Kullich W. Short-term treatment of painful osteoarthritis of the knee with oral enzymes: a randomized, double-blind study versus diclofenac. *Clin Druglrrvestig*. 2000;19:15-23. DOI.org/10.2165/00044011-200019010-00003 [Google Scholar]

30 Roth SH, Stauder GM. Oral enzyme therapy (Phlogenzym) in osteo arthritis: long-term comparative study against diclofenac. Poster pre sented at: 65th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology; November 11-15, 2001; San Francisco, CA. [Google Scholar]

31 Ueberall M, Gerhard HH, Mueller-Schwefe, Wigand R, Essner U. Efficacy, tolerability, and safety of an oral enzyme combination vs diclofenac in osteoarthritis of the knee: results of an individual patient-level pooled reanalysis of data from six randomized controlled trials. *Journal of Pain Research*. 2016;9: 941-961 DOI <https://doi.org/10.2147/JPR.S108563>

32 Abdurazakov UA. On the effectiveness of hydrolytic enzymes in the treatment of injuries and diseases of the musculoskeletal system. *Meditina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2016;12(174):51-56 (In Russ.).