

SYSTÉMOVÁ ENZYMOTERAPIE V PEDIATRII

MUDr. Karel Nouza, DrSc.¹, MUDr. Martin Nouza, CSc.¹, MUDr. Ingeborg Vokálová²

¹ Centrum klinické imunologie, Praha

² Ordinance pro děti a dorost, Kralupy nad Vltavou

Systémová enzymoterapie (SET), uskutečňovaná perorálním podáváním kombinací proteolytických enzymů živočišného a rostlinného původu, projevuje řadu příznivých systémových účinků na fyziologické i patologické procesy v organismu. SET také podporuje obranný zánět a účinnost antibiotik i dalších léků a omezuje opakované a chronické záněty tkání a orgánů. Na oslabenou imunitu působí SET podnětně, na nadměrnou a patologickou imunitu (imunokomplexové a autoimunitní procesy) působí tlumivě. Využívá se i v prevenci a léčbě úrazů a otoků. V poslední době se SET stále výrazněji uplatňuje i v pediatrii, zvláště v léčbě opakovaných infekcí a úrazů.

Klíčová slova: proteolytické enzymy, modulace zánětu a imunity, cytokiny, adhezni molekuly.

Klíčové slova MeSH: hydrolázy peptidové – použití terapeutické, dieťa; zápal; faktory imunologické; cytokíny; molekuly bunkové adhezíve.

SYSTEMIC ENZYME THERAPY IN PEDIATRY

Systemic enzyme therapy, realized by oral application of proteolytic enzymes of animal and herbal origin reveals a series of positive systemic effects on physiological as well as pathological processes in the organism. SET supports the defensive inflammation and the antibiotic treatment and restricts repeated and chronic inflammatory processes in tissues and organs. SET supports the insufficient immunity and suppresses the exaggerated and pathological immunity (immune-complex diseases, autoimmune diseases). It is also effective in the prevention and treatment of injuries and oedemas. In the last time SET had found an important position also in pediatry, especially in the treatment of recurrent infections and injuries.

Key words: proteolytic enzymes, modulation of inflammation and immunity, cytokines, adhesion molecules.

Key words MeSH: peptide hydrolases – therapeutic use, child; inflammation; immunologic factors; cytokines; cell adhesion molecules.

Pediatr. prax, 2006; 5: 235–237

Úvod

Enzymy urychlují a regulují všechny metabolické děje a jsou nezastupitelnou složkou života mikroorganismů a makroorganismů. Z lékařského hlediska jsou nejdůležitější proteolytické enzymy (proteázy). Léčebné využívání **rostlinných a živočišných proteáz** má historické kořeny. V současné medicíně jsou proteolytické enzymy z tropického ovoce a pankreatů mladých hospodářských zvířat používány **místně** při léčbě nehojících se vředů a ran, **oblastně** k náhradě nedostatečné sekrece trávicích šťáv a k léčbě koronárních trombóz a embolií do životně důležitých orgánů. **Specifická substituce** chybějících enzymů umožňuje léčbu vrozených enzymopatií, např. mukopolysacharidózy (26).

Významné postavení si v posledním půlstoletí vydobyla **systémová enzymoterapie (dále SET)**, při níž jsou ústy podávány vysoké dávky cíleně

zvolených kombinací živočišných proteáz trypsinu a chymotrypsinu a rostlinných proteáz bromelainu a papainu s cílem zajistit vstřebání množství schopného zajistit v organismu systémové léčebné účinky. V léčebných preparátech jsou enzymy doplněny rutinem (9).

Na počátku dnes více než půlstoleté historie SET stojí Rakušanoameričan profesor Max Wolf. Jeho rozsáhlé příznivé empirické zkušenosti inspirovaly Němce Karla Ransbergera, který zavedl výrobu nejhodnotnějších preparátů a zahájil éru základního výzkumu i četných kontrolovaných klinických studií. V jejich průběhu se podařilo vyvrátit dogma „nevstřebatelnosti“ bílkovinných (enzymových) makromolekul a prokázat, že při zajištění ochrany polknutých enzymů před žaludečním obsahem (obalem rozpouštějícím se až v neutrálním a alkalickém

střevním prostředí) a aplikaci nalačno s velkým množstvím tekutiny dochází k resorpci několika procent perorálně podaných enzymů v makromolekulové formě a plné funkční účinnosti (2, 17).

Enzymy, které přestoupily střevní stěnu, zůstávají v krevním oběhu ve volném stavu jen velmi krátkou dobu, i tak však zřejmě *projevují příznivé efekty*. Příkladem je modulace nežádoucích cytokinů a adhezni molekul, uplatňujících se v zánětech a imunopatologických procesech. Výsledkem „**limitované proteolýzy**“ je také aktivace prekurzorů neuropeptidů, hormonů i složek koagulačního, komplementového, kinového a dalších systémů (5, 11, 15). Hlavním mechanismem využití vstřebaných enzymů je však jejich navázání na krevní **antiproteázy** (vazebné proteiny proteáz) (8).

Ve vzniklých komplexech antiproteáza – proteáza (antiP-P) jsou imunogenní determinanty proteáz „ukryty“ před destrukcí krevními proteázami. Dalšími významnými vlastnostmi komplexů jsou transport enzymů do ložisek zánětu a poranění a vychytávání a odstraňování škodlivých cytokinů, např. TNF α , TGF β , INF γ (11). I proteázy vázané v komplexech mají uchovánu schopnost proteolýzy, především menších bílkovin a peptidů (14, 15).

Hlavními terči léčebných zásahů systémové enzymoterapie jsou akutní, opakované a chronické neinfekční i infekční záněty, krevní i mízní otoky a poruchy imunity (14, 15).

Tabulka 1. Typy enzymoterapie

- **místní** (Fibrolan, Chymotrypsin, Iruxol)
- **substituční** (Pancreolan, Panzynorm, Combizym)
- **oblastní** (i. v. streptokináza, urokináza)
- **specifická** (chybějící enzymy při metabolických chorobách)
- **systémová** (perorální) (Wobenzym, Phlogenzym)

Tabulka 2. Základní farmakologické účinky systémové enzymoterapie (9, 12)

- **protizánětlivý účinek**, zajišťující optimalizaci průběhu zánětu
- **antiedematózní a edém – protekční účinek**, zajišťující léčbu a prevenci otoků
- **fibrinolytický a trombolýtický účinek**, zajišťující vhodnou tekutost i srážlivost krve, analgetický účinek, omezující prvotní i druhotnou bolest
- **efekt vehikula**, zlepšující průnik antibiotik a dalších léků do tkání
- **imunomodulační** (imunonormalizační) účinek, posilující slabou imunitu a potlačující chorobnou imunitu

Tabuľka 3. Mechanizmy zásahu SET (5, 11, 14, 16)

- Priamú proteolýzu a peptidolýzu (vznik niektorých hormonů z prekursorů, štěpení faktorů zánětu, otoku a nežádoucích imunitních komplexů, toxických polymerů cytokinů, nadměrně aktivovaných adhezních molekul)
- Nepřímé působení prostřednictvím komplexů proteáza-antiproteáza (odstraňování nežádoucích cytokinů, např. (TNF α , TGF β , INF γ , IL-1 a dalších)
- Působení prostřednictvím PAR (proteinázami aktivovatelných receptorů), vyjádřených na většině buněk (normalizace hemostázy, krevní a mízní reologie)

Výsledkem je příznivé ovlivnění zánětů, otoků a chorob imunity.

Tabuľka 4. Imunonormalizační účinky SET (15)

- Stimulace a regulace aktivity buněk nespecifické i specifické imunity (makrofágů, granulocytů, NK buněk, T lymfocytů)
- Regulace produkce a degradace prozánětlivých cytokinů (TNF α , TGF β , INF γ , IL-1 a dalších)
- Regulace nadměrné exprese adhezních molekul (CD4, CD44, CD54, CD80, CD 106)
- Pozitivní vliv na clearance patogenních imunokomplexů

SET odstraňuje příčiny zánětu (štěpí buněčnou drť, odbourává porušené části tkání a orgánů, bílkoviny uniklé mimo cévy), zabráňuje vzniku otoků a hematomů a urychluje jejich vstřebávání, zlepšuje mikrocirkulaci, fibrinolytickým a trombololytickým efektem omezuje nežádoucí srážení krve. Výsledkem je uvedení zánětu do přiměřeného rozsahu. To vede k rychlejší regeneraci poškozených tkání a urychluje zhojení zánětlivých ložisek. Je také omezeno riziko přechodu zánětu do chronické fáze a v případě bakteriálního zánětu je zlepšeno pronikání antibiotik do tkání a urychleno vyléčení. Příznivé je i štěpení mediátorů bolesti (proti běžným analgetikům SET neblokuje samu bolest, ale působí na její základní příčiny).

SET omezuje výskyt otoků, např. při úrazech a operacích. Cenná je preventivní a léčebná účinnost při hrozbě vzniku a rozvoje nebezpečných *mízních otoků – lymfedémů* (24).

Je *normalizována imunita*: posílením oslabené imunity se zvyšuje odolnost proti všem infekčním škůdcům, především v dětském věku a ve stáří, v případě nadměrné chorobné imunity (u alergických, imunitními komplexy vyvolaných poškození a u autoimunitních reakcí namířených proti vlastním orgánům a tkáním) je imunita uváděna do fyziologických mezí.

SET stupňuje resorpci perorálně užívaných antibiotik a zvyšuje jejich koncentrace v krvi. Antibiotika také vlivem SET pronikají i do těžko přístupných oblastí organismu (13, 20).

V *léčebné praxi* je SET využívána především v zánětech tkání a orgánů, u otoků a při infekcích (u bakteriálních spolu s antibiotiky), u onemocnění cév a kloubů, u úrazů (zde je ceněno hlavně protitokové a analgetické působení) a jako pomocná léčba v onkologii (14, 15). Stále častěji se uplatňuje preventivně i léčebně *v dětském věku a u stárnoucích osob*. U dětí se využívá především k posílení imunity, ve vyšším věku k omezení výskytu infekčních onemocnění, oddálení nástupu předčasného

stárnutí a potlačení výskytu přidružených závažných chorob (6, 14).

Systémová enzymoterapie (SET) v pediatrii

Studie u pokusných zvířat neprokázaly negativní vliv SET na vývoj zárodků. Ani vývoj lidského plodu není SET negativně ovlivněn, enzymové léky lze podávat bez rizika i v průběhu těhotenství. Prokázaly to např. studie příznivého vlivu SET na průběh preeklampsie (19) a na imunologicky podmíněné opakované potrácení (3). Ještě před deseti lety bylo s používáním SET v pediatrii málo zkušeností a převládal rezervovaný přístup. V poslední době však byly postupně získány velmi pozitivní zkušenosti a obliba SET roste.

V zahraničí byly zahájeny v 90. letech 20. století četné nekontrolované klinické studie, např. u 220 dětí *s vrozenými vývojovými kraniofaciálními vadami*, až u 80% případů provázanými poruchami imunity. SET nasazená před a po nápravných chirurgických zásazích vedla 2x rychleji k vymizení otoku a bolesti. Imunitní systém (leukocyty, CRP, FW, leukodehydrogenáza) byl normalizován o 4–5 dnů dříve než u kontrol (18).

Další studie byla provedena u 333 dětí *s dermatologickým onemocněním* (atopická dermatitida, alopecia areata, ekzém, akné, ložisková sklerodermie, psoriáza, ekzém, pyodermie) (10). Léčba doplněná SET byla výborně snášena a vedla k rychlejší klinické úpravě nebo výraznému zlepšení než u kontrol. Upravily se počty T lymfocytů, poklesly CIK a IgE, byla snížena potřeba běžných léků. Zvlášť dobře reagovaly na SET děti s atopickou dermatitidou – u 62% došlo k výraznému zlepšení, remise byly 2x až 8x delší.

Několik studií bylo provedeno u dětí *s onemocněními dýchacích cest* (bronchitidy, pneumonie, bronchiální astma, sinusitidy, otitidy). V případě bakteriální infekce byla velmi účinná SET kombinovaná s antibiotiky.

Efekty léčby v uvedených studiích byly dobré, vedlejší účinky vzácné a nezávažné. Ve srovnání s kontrolními skupinami docházelo rychleji k zlepšování klinické symptomatologie a snižovala se četnost recidiv. V průduškách se zmenšil otok, klesl počet pohárkových buněk a infiltrujících buněk, ubylo náletů fibrinu, významně se zlepšila plicní ventilace. Laboratorně poklesly histamin, serotonin a katecholaminy, kalikrein, kininy, stoupla monoaminoxidáza. Z imunologických parametrů byl nejnapadnější pokles CIK a IgE.

Menší studie se SET byly provedeny s pozitivními výsledky i u dětí s revmatologickými onemocněními, se záněty trávicího systému, ledvin (především glomerulonefritid a pyelonefritid) a močových i pohlavních cest a s autoimunitními tyreoiditidami. Vhodnou indikací SET se ukázaly i různé úrazy. Např. dvojité zaslepená studie se SET u mladých karatistů byla provedena s kladným výsledkem už v roce 1991 (25).

Výsledky se SET v ČR

SET a záněty dýchacích cest, vedlejších nosních dutin a středního ucha (21, 22, 23)

Bronchitidy a laryngitidy jsou v dětském věku časté, nezdírká recidivují a přecházejí do chronického stadia. U dětí s oslabeným imunitním systémem se často opakovaně vyskytují i záněty středouší a vedlejších nosních dutin, při jejichž léčbě musí být až příliš často podávána antibiotika, mnohdy jsou nezbytné nepřijemné operační zásahy. SET svým imunitu normalizujícím, protizánětlivým a protitokovým působením pomáhá přetnout bludný kruh onemocnění. SET působí proti otoku sliznic, zkapalňuje tuhý hlen a zlepšuje jeho transport z průdušek i středouší. SET rovněž usnadňuje u bakteriálních komplikací snazší průnik antibiotik do nesnadno přístupných oblastí.

U nás začala jako první systematicky používat SET u dětí z průmyslové oblasti Kralup I. Vokálová. Třiceti dětem ve věku 3–15 let s recidivujícími infekcemi horních a dolních dýchacích cest podávala 6 měsíců Wobenzym v denních dávkách 1 dražé na 6 kg tělesné hmotnosti. Už v průběhu léčby a v následných 6 měsících pozorovala ve srovnání s předchozím obdobím a s W. neléčenými dětmi výrazný pokles recidiv infekcí, zmírnění jejich závažnosti (téměř vymizely laryngospazmy) a omezení spotřeby antibiotik. Zlepšily se i některé imunologické laboratorní ukazatele (IgE a další). Léčba byla obecně dobře snášena i u alergických dětí. Příznivé působení SET pak potvrdila i u dalších dětí – v roce 2000 měla v kartotéce už 300 dětí, v současnosti

registruje více než 500 léčených dětí... Další pozitivní zkušenosti se SET byly zveřejněny v roce 1997 (7). Ve stejném období byla prověřena SET u 50 dětí s akutními sinusitidami (23). Kombinovaná léčba antibiotiky a Phlogenzymem vedla k rychlejšímu a často trvalému ústupu subjektivních obtíží i objektivního nálezu. Shodně příznivě vyzněly i srovnávací studie u sekretorické otitidy (23, 21). Zatímco u druhé studie bylo v kontrolní skupině bez SET nezbytné provést v 25% operační výkon, ve skupině se SET bylo operováno jen 7,7% případů.

V současnosti jsou pro průkaz účinnosti a bezpečnosti léků vyžadovány kontrolované klinické studie provedené podle přísných zásad správné klinické praxe. Proto bylo rozhodnuto shrnout zkušenosti se SET ze 14 pediatrických pracovišť formou **retrospektivní multicentrické studie**, v níž byla účinnost a bezpečnost SET srovnána s účinností bakteriálních imunomodulátorů (BIM) (6). Hodnocení zahrnovalo 468 dětí ve věku 3–18 let, ve skupině SET bylo 346 dětí, ve skupině BIM 122 dětí. Byl sledován počet infekčních atak (zánětů horních a dolních dýchacích cest, sinusitid a otitid) a počet souvisejících antibiotických kúr v období 12 měsíců před zahájením léčby a 12 měsíců po zahájení léčby. Zpracování výsledků a statistické hodnocení bylo svěřeno specializovanému datovému centru IKEM v Praze-Krči.

Hodnocení ukázalo, že ve skupině SET i BIM došlo ke statisticky významnému poklesu infekčních atak i ke snížení spotřeby antibiotik, ve skupině SET byly výsledky signifikantně lepší. Průměrný počet zánětů zde klesl z 5,3 na 2,2, ve skupině BIM z 5,2 na 3,4. Průměrný počet antibiotických kúr klesl ve skupině SET z 2,7 na 0,8, ve skupině BIM z 2,7 na 1,6.

Účinnost se stejnou měrou projevila u dětí všech věkových skupin.

Objektivnost a kvalitu výsledků získaných v uvedených studiích potvrzují výsledky metaanalýzy 16. prospektivních randomizovaných studií účinnosti bakteriálních imunomodulátorů kontrolovaných placebem u respiračních infekcí (1). Výskyt infekcí zde byl snížen o 40 až 45%, což dobře odpovídá výsledkům české studie. O to více je třeba ocenit signifikantně vyšší účinnost SET.

Příznivé zkušenosti u onemocnění dýchacích cest a středouší podněcují řadu pediatrů k využívání SET u řady dalších zánětů a také u úrazů. Pozitivně pro SET vyzněla např. studie u dětí se suprakondylickou zlomeninou humeru (4).

Závěr

Získané zkušenosti ukazují, že SET je u dětí každého věku výborně snášena a její efekty jsou stejně dobré, ne-li lepší než u dospělých a starších jedinců. Uvažuje se o specifických vlastnostech dět-

ského organismu a trávicího systému, umožňujících rychlejší postup preparátů SET z žaludku do střeva, o sníženém štěpení a rychlejším vstřebávání enzymů a o snazším navození imunologické tolerance na enzymy.

Doporučuje se podávat dětem denně 1 dražé Wobenzymu na 6 kg tělesné hmotnosti, denní dávka se dělí na dvě až tři dílčí dávky. Dražé W. se polykají celá nalačno půl hodiny před jídlou a dost se zapíjejí dětským čajem. U dětí, které ještě nedovedou užívat velká dražé Wobenzymu celá bez kousání, je možno dražé drit a drť podávat na lžičce s čajem stejným způsobem jako při užívání celých dražé. Je ovšem nezbytné denní dávku zdvojnásobit, podává se tedy drť z jednoho dražé na 3 kg hmotnosti. Běžná kúra Wobenzymu trvá tři měsíce, v případě závažnějšího stavu dítěte ji lze prodloužit na 6 měsíců nebo po půl roce zopakovat (většinou je lék užíván v jarním nebo podzimním období).

Někteří lékaři prověřili u dětí i účinnost dalšího preparátu SET Phlogenzymu. Ten se užívá stejně jako Wobenzym, ovšem v polovičních dávkách. Navíc se na trhu objevil ještě potravinový doplněk Prevenzym, vhodný pro lehčí případy a pro preventivní užívání.

MUDr. Karel Nouza, DrSc.

Centrum klinické imunologie
Havelská 14, Praha 1
e-mail: karel_nouza@volny.cz

Literatura

- Berber AC, Del-Rio-Navarro BE. Compilation and metaanalysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2001; 11: 235–246.
- Castell JV, Friedrich G, Kuhn CS, et al. Intestinal absorption of undegraded proteins in men: presence of bromelain in plasma after oral intake. *Am J Physiol* 1997; 273: G139–46
- Dittmar F.M. Systémová enzymoterapie-způsob imunoterapie imunologicky podmíněných habituálních potratů. *Fórum imunologie* 2000, 3, II–VIII.
- Gál P, Tecl F, Skotáková J, Mach V. Systémová enzymoterapie v léčbě suprakondylické zlomeniny humeru u dětí. *Rozhl. Chir.* 1998; 77(12): 574–576.
- Hale LP, Greer PK, Sempowski GD. Bromelain treatment alters leukocyte expression of cell surface molecules involved in cellular adhesion and activation. *Clinical Immunology* 2002; 104 (2): 183–190.
- Honzíková M a 14 pediatrů. Systémová enzymoterapie v komplexní léčbě recidivujících zánětů dýchacích cest u dětí – registrační retrospektivní multicentrické hodnocení. *Česko-slovenská pediatrie* 2004; 59(10): 513–521.
- Hubáček J, Hacarova M. Systémová enzymoterapie v otorinolaryngologii. *Choroby hlavy a krku* 1997; 2: 34–37.
- James K. Interactions between cytokines and alfa2-macroglobulin. *Immunology Today* 1990; 11: 163–166.
- Jezdinský J. Systémová enzymoterapie. V: Základní a aplikovaná farmakologie. Lincová D, Farghali H. a d. Galén a Karolínium, Praha 2002: 532–535.
- Koševnik JN, Smirnova NS. Perspektivy klinického použití systémové enzymoterapie (rusky). *Rosijskij žurnal kožnych a veneričeských boleznej* 1999; 1: 66–70.
- Lauer D, Müller R, Cott Ch, et al. Modulation of growth factor binding properties of α 2-macroglobulin by enzyme therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 47(Suppl.): 4S–9S.
- Libický A, Nouza K. Systémová enzymoterapie. *Čes. a Slov. Far.* 1996; 45: 51–57.
- Luerti, M, Vignali, ML. Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. *Drug Exp Clin Res* 1978, 4, 1: 45–48.

- Nouza K, Nouza M. Zánět optimalizující a imunitu normalizující působení systémové enzymoterapie. *Solutio, Medon* 2000/2001; 99–117.
- Nouza K, Nouza M. Zánět optimalizující a imunitu normalizující působení kombinací proteolytických enzymů. *Alergie* 2002; 4: 326–329.
- Nouza K, Olejár T, Nouza M. Proteázy v regulaci a modulaci imunity. *Klinická imunologie a alergologie* 1999; 3: 22–27.
- Nouza K, Wald M. Systémová enzymoterapie: K problematice vstřebávání enzymových makromolekul. *Čas. lék. čes.* 1995; 134: 615–619.
- Prityko A, Lopatin A, Gonchakov G. Application of Phlogenzym and Wobenzym in the Cranio-Facial Surgery of Children (in Russ.). In: *New Aspects of Systemic Enzyme Therapy* (VA Vissarionov, Ed.) Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow 2001; 147–151.
- Repina MA, Korzo TM, Kornilova JA. Systémová enzymoterapie v léčení gestózy (rusky). *Voprosy gynecologii, akušerstva i perinatologii* 2005; 1: 100–103.
- Tinozzi S, Venegoni A. Effect of bromelain on serum and tissue levels of amoxicillin. *Drug Exp Clin Res* 1978; 1: 39–44.
- Veldová Z, Martínková D, Maděrová S. Využití Phlogenzymu v terapii sekretorické otitidy v ambulantní praxi. In: *Sborník materiálů z 62. kongresu České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Hradec Králové* 1999; ORL-10.
- Vokálová I. Systémová enzymoterapie v léčbě dětí s recidivujícími respiračními infekcemi. *Vox pediatrice* 2002; 2(9): 29–30.
- Vyhnánková I, Kabelka Z, Fišerová H, Lehovcová K, Groh D, Kopřivová H. Phlogenzym v léčbě sekretorické otitidy. In: *Sborník materiálů z 62. kongresu České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Hradec Králové* 1999; ORL-14.
- Wald M, Křížová H, Prausová J, Adámek J. Sekundární lymfémom po lymfadenektomiích. *Prakt. Lékař* 1999; 79(12): 665–716.
- Worschhauser S, Zuschlag JM. Prophylaxe der Weichteilverletzungen bei Kontaktsportarten. *Der Allgemeinarzt* 1991; 16: 1285–1287.
- Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6(3): 489–506.