

Systémová enzymoterapie – perorální podávání kombinace proteáz: farmakologie a využití v léčebné praxi

MUDr. Karel Nouza, DrSc., MUDr. Martin Nouza, CSc.

Kombinace proteolytických enzymů – systémová enzymoterapie (SET) – projevuje při orální aplikaci řadu příznivých systémových účinků na fyziologické i patologické procesy. SET podporuje obranný zánět a antibiotickou léčbu, omezuje opakované a chronické záněty tkání a orgánů. Využívá se i v prevenci a léčbě otoků. Na oslabenou imunitu působí SET podnětně, na nadměrnou a patologickou imunitu (imunokomplexové a autoimunitní procesy) působí tlumivě. Uplatňuje se i v komplexní protinádorové léčbě.
Klíčová slova: proteolytické enzymy (proteázy), systémová enzymoterapie, využití v léčbě zánětů, otoků a chorob imunity.

Enzymy jsou nejvýznamnější biokatalyzátory. Urychlují metabolické děje o 8 až 14 řádů a zajišťují úspěšný život všech mikroorganismů a makroorganismů. Nejdůležitější jsou proteolytické enzymy, zkráceně proteázy (8).

Místní i celková léčba rostlinnými i živočišnými proteázami sahá do prehistorie. I dnes jsou proteolytické enzymy z tropického ovoce a pankreatů mladých hospodářských zvířat používány *místně* při léčbě torpidních vředů a ran, *oblastně* k náhradě nedostatečné sekrece trávicích šťáv a k léčbě koronárních trombóz a embolií do životně důležitých orgánů. *Celková injekční aplikace* chybějících enzymů umožňuje léčbu vrozených enzymopatií, např. mukopolysacharidózy (21).

Zvláštní postavení si vydobyla **systémová enzymoterapie (dále SET)**, při níž jsou ústy podávány ve velkých dávkách kombinace živočišných proteáz trypsinu a chymotrypsinu a rostlinných proteáz bromelainu a papainu s cílem zajistit vstřebání množství schopného zajistit v organismu systémové léčebné účinky (7) (tabulka 1). *Rozsáhlé příznivé empirické zkušenosti se SET získané v posledním půlstoletí byly donedávna zpochybňovány odkazem na dogma o „nevstřebatelnosti“ bílkovinných (enzymových) makromolekul. Usilovnými studiemi pokusných zvířat i dobrovolníků opírajícími se o imunologické, enzymatické, morfologické, biochemické a radiochemické metody se tradiční dogma podařilo vyvrátit. Dnes je prokázáno, že při za-*

*jištění ochrany enzymů před žaludečním ob-
sahem (obalem rozpouštějícím se až v ne-
utrálním a alkalickém střevním prostředí)
a aplikací nalačno s velkým množstvím te-
kutiny dochází k resorpci několika pro-
cent perorálně podaných enzymů v mak-
romolekulové formě a plné funkční účin-
nosti* (16).

Enzymy, které přestoupily střevní stěnu, zůstávají v oběhu ve volném stavu jen krátkou dobu. V krvi je totiž přítomna řada bílkovin s vysokou vazebnou aktivitou označovaných jako **antiproteázy nebo inhibitory** (správněji vazebné proteiny) **proteáz** (3).

Ve vzniklých komplexech *antiP-P* jsou *imunogenní determinanty* proteáz „ukryty“ před krevními proteázami. K dlouhodobé účinnosti enzymoterapie zřejmě přispívá i *mechanismus perorálního navozování tolerance proteáz. Dalšími významnými vlastnostmi komplexů je transport enzymů do ložisek zánětu a poraně-*

*ní a vychytávání a odstraňování škodlivých cy-
tokinů. Volné proteázy projevují v krvi a tká-
ních příznivé efekty. Potencují totiž významný
regulační mechanismus organismu – proteo-
lytickou aktivitu krve (PAK) a tkání.*

Příkladem přímého působení proteáz je modulace exprese a hustoty adhezních molekul a cytokinů uplatňujících se v zánětech a imunopatologických procesech, významná je i „**limitovaná proteolýza**“, jejímž projevem je aktivace prekurzorů neuropeptidů, hormonů i složek koagulačních, komplementových, kinových a dalších systémů (11, 12).

Např. velká molekula propiomelanokortinu je měněna na ACTH, beta endorfin a beta lipotropin, preprooxytocin je přeměněn na oxytocin a vazopresin atd. Proteolýza mění fibrinogen na fibrin, protrombin na trombin, plazminogen na plazmin, v průběhu proteolýzy komplementu vznikají nejen všechny složky „kaskády“, ale i štěpy s anafylaktickými a chemotaktickými vlastnostmi. Štěpením imunoglobulinu G vznikají imunitu podporující leukokinin a tuftsin. V zánětlivých a imunitních procesech se proteázy podílejí na odkrývání antigenních epitopů, ovlivňují selektivně vyjádřené buněčné adhezní molekuly a normalizují síť „buněčných hormonů“ – cytokinů. Významná je např. proteolýza prozánětlivých polymerů TNFalfa, TGFbeta a INFgamma. Významná je i degradace nežádoucích imunitních komplexů a bílkovin o menší molekulové hmotnosti (např. mediátorů zánětu a otoku).

Základními **farmakologickými účinky** systémové enzymoterapie jsou: **protizánětlivý účinek** zajišťující optimalizaci průběhu zánětu, **antiedematózní a edém-protektční účinek** zajišťující prevenci a léčbu 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

Tabulka 1. Typy enzymoterapie

Místní (FIBROLAN, CHYMOTRYPSIN, IRUXOL...)
Substituční (PANCREOLAN, PANZYNNORM, COMBIZYM...)
Oblastní (i. v. STREPTOKINÁZA, UROKINÁZA...)
Systémová (perorální) (WOBENZYM, PHLOGENZYM)

Tabulka 2. Mechanizmy zásahu SET (11, 14)

Přímá proteolýza a peptidolýza (vznik některých hormonů, štěpení faktorů zánětu a otoku, nežádoucích imunitních komplexů, toxických polymerů cytokinů, nadměrně aktivovaných adhezních molekul).
Nepřímé působení prostřednictvím komplexů proteáza–antiproteáza (odstraňování nežádoucích cytokinů).
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.



slabou imunitu a potlačující chorobnou imunitu (5, 6, 17).

Hlavními **terči léčebných zásahů** systémové enzymoterapie jsou nadměrné a chronické neinfekční i infekční záněty, krevní i mízní otoky a poruchy imunity (11, 12).

SET odstraňuje příčiny zánětu (štěpí buněčnou drť, odbourává porušené části tkání a orgánů, bílkoviny uniklé mimo cévy), zabírá 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 také **omezuje výskyt otoků** všeho druhu, např. při úrazech. Cenná je **preventivní a léčebná účinnost při hrozbě vzniku a rozvoje nebezpečných mízních otoků – lymfedémů** (20).

Je také **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 (1). Antibiotika také vlivem SET pronikají i do těžko přístupných oblastí organismu.

Dokládá to např. studie Suchich a kol. (18). Zatímco u 70 mužů i žen s chlamydiovými, mykoplazmovými a ureaplazmovými urogenitálními infekcemi léčenými 20 dnů antibiotiky bylo zaznamenáno klinické vyléčení v 61,4 %, u 78 nemocných léčených 20 dnů 1/2 dávkou antibiotik a preparátem SET Wobenzymem došlo k vyléčení v 92,3 %. Chlamydie určova-

né v slizničních buňkách metodou PCR byly plně odstraněny z organismu při léčbě samotnými antibiotiky jen v 30 %, při léčbě antibiotiky a Wobenzymem vymizely chlamydie plně v 90 %.

V léčebné praxi je SET využívána především u zánětů a otoků tkání a orgánů, u infekcí (u bakteriálních spolu s antibiotiky), u onemocnění cév a kloubů, u úrazů (zde je cenné hlavně protitokové a analgetické působení) a jako pomocná léčba v onkologii (11, 12). Stále častěji se uplatňuje preventivně i léčebně **v dětském věku a u stárnoucích osob**. Zde SET omezuje výskyt infekčních onemocnění, odhaluje předčasný výskyt stárnutí a omezuje výskyt přidružených závažných chorob (13, 19, 2).

SET a záněty dýchacích cest, vedlejších nosních dutin a středního ucha (19, 2)

Jde o velmi častá onemocnění především dětského věku, ale i stáří. Nežádka se opakují a přecházejí do chronického stadia. U zánětů průdušek dochází vlivem SET ke zkapalnění tuhého hlenu a k jeho lepšímu vykašlávání. Záněty vedlejších nosních dutin (sinusitida) se vyskytují hlavně u lidí s oslabeným imunitním systémem. Při léčbě jsou často nezbytné nepříjemné punkce a podávání antibiotik. Enzymové léky působí proti otoku sliznice, zlepšují odtok a transport hlenu. Obdobně nepříjemným onemocněním je zánět středouší. Při léčbě je opakovaně propichován bubínek, což může vést k poškození sluchu. Ve všech těchto případech se uplatní protizánětlivé působení enzymové léčby, její schopnost zlepšit imunitu a zvyšovat koncentraci antibiotik ve tkáni.

SET a záněty kloubů (15)

U nemocných s revmatoidní artritidou snižuje SET zánět, otok a bolest kloubů. Zlepšuje se i jejich hybnost. Na rozdíl od jiných léků nemají enzymy žádné závažné vedlejší účinky. Časté jsou záněty měkkých mimokloubních tkání – šlach a svalů. Zde je ústup obtíží při

nasazení SET pozorován ve více než 80 % případů. Degenerativní onemocnění kloubů (artróza) postihuje především nosné klouby (koleno, kyčel), ale i další klouby. Velké potíže, především bolesti, ale i vznik výpotku provází artrózu při zánětlivé aktivitě. Zde po nasazení SET ustupují projevy zánětu, významně se snižují bolesti v klidu i při pohybu.

SET v gynekologii (4)

S vysokou úspěšností se používá SET u zánětlivých onemocnění ženských pohlavních orgánů (zvláště adnexitid) a to buď samostatně nebo v kombinaci s antibiotiky. Pouze dobře vyléčený zánět zajišťuje, že nedojde k přechodu do chronicity s následnou neplodností ženy. V gynekologii jsou často nezbytné chirurgické výkony. Zde SET zahájená dva až tři dny před výkonem a pokračující po něm zabírá vzniku otoku a vede k rychlému hojení, cenné je snížení rizika komplikací (např. srůstů). K prevenci srůstů by měla být enzymová léčba nasazena i u **všech chirurgických výkonů v dutině břišní**. Velmi účinná je také léčba pohlavně přenosných infekcí kombinací SET s antibiotiky.

SET v urologii (1)

Již relativně mladí muži kolem čtyřiceti let mohou mít problémy se zbytněním prostaty. Často se rozvine i zánět bakteriálního nebo nebakteriálního původu. Onemocnění často přechází do chronicity a je doprovázeno celou řadou obtíží (např. bolestí při močení, bolestí za stydkou kostí atd.). SET podle typu onemocnění buď v kombinaci s antibiotiky nebo jenom samotná vede ve více než 70 % k vyléčení nebo k výraznému ústupu obtíží. Při odstraňování ledvinových kaménků dojde vždy k poškození sliznic s následným otokem. Podávání SET 2–3 dny před výkonem snižuje bolestivost při výkonu a užívání alespoň 14 dní po výkonu urychlí zhojení.

SET při poruchách cévního systému (9, 20)

SET zlepšuje vlastnosti krve a cévních stěn a tím prokrvení tkání. Snižují také ukládání lipidů a cholesterolu v **tepších** a tím působí proti arterioskleróze. Velký význam má SET u diabetiků, kde předchází řadě komplikací (např. diabetická noha, poškození ledvin, sítnice). Zvýšením imunity organismu se

Tabulka 3. Imunonormalizační účinky SET (12)

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, IL-1 a dalších)
Regulace nadměrné exprese adhezních molekul (CD4, CD44, CD54, CD80, CD 106)
Pozitivní vliv na clearance patogenních imunokomplexů

navíc omezí vznik infekčních a plísňových infekcí. Při zánětech žil vede SET k ústupu obtíží (bolestí, otoků, zánětlivé reakce). Úspěšná je i léčba bércových vředů.

SET je účinnou *prevencí a léčbou lymfedémů*, hrozících např. po odnětí prsu pro nádorové onemocnění. Na rozdíl od léků, které pouze urychlují odtok lymfy, působí na příčiny vzniku lymfedému. Velmi se osvědčuje kombinovaná léčba SET s manuální či přístrojovou lymfodrenáží.

SET při úrazech v běžném životě a sportu (10)

Různá poranění nás provázejí celý život. Pravidelně při nich dojde k zánětu nebo k otoku. Při včasné nasazení SET otok nevznikne nebo rychle splaskne a zmizí i bolest. Vysoká tělesná námaha při náročných sportovních výkonech vede pravidelně k mikrotraumatům šlach a svalů i k úrazům. SET podaná preventivně nebo léčebně zkrátí na polovinu dobu potřebnou k uzdravení. Stala se proto standardní součástí vybavení většiny špičkových sportovců. SET lze doporučit také ke zvýšení výkonnosti organismu u povolání spojených se stresem nebo fyzickým vypětím (manažeři, lékaři, učitelé, řidiči, policisté). Cenné je i zvýšení obranyschopnosti organismu proti infekčním nemocem.

SET a nádorová onemocnění (7)

V našem těle vznikají trvale poškozené a potenciálně nebezpečné buňky. U člověka se

zdravým imunitním systémem jsou tyto buňky zničeny. Při selhání rozpoznávací schopnosti imunitního systému se začnou některé z nebezpečných buněk nekontrolovaně množit a z původního nádorového ložiska se šíří dále do organismu, kde zakládají metastázy. Zde se SET osvědčuje především v průběhu chemoterapie nebo ozařování, kdy omezuje obtíže a nežádoucí vedlejší účinky. Výrazně tím

zlepšuje kvalitu života. Podle některých studií pomáhá SET nasazená v rámci komplexní protinádorové terapie prodloužit život pacientů a omezit vznik metastáz.

MUDr. Karel Nouza
Centrum klinické imunologie
Havelská 14, Praha 1
e-mail:nouza@imunologie.cz

Literatura

1. Barsom S, Sasse-Rollenhagen K, Bettermann A. Zur Behandlung von Zystitiden und Zystopyelitiden mit hydrolytischen Enzymen. *Erfahrungsheilkunde* 1983; 32(3) 125–129.
2. Honzík M. a 14 pediatriů. Systémová enzymoterapie v komplexní léčbě recidivujících zánětů dýchacích cest u dětí – registrační retrospektivní multicentrické hodnocení. *Česko-slovenská pediatrie* 2004; 59(10), 513–521.
3. James K. Interactions between cytokines and alpha2-macroglobulin. *Immunology Today* 1990;11, 163–166.
4. Jarkovský I, Madar J, Nouza K. Systémová enzymoterapie u gynekologických zánětů. *Medicina* 1999; 4/VI, 21–23.
5. Jezdinský J. Systémová enzymoterapie. V: Základní a aplikovaná farmakologie. Lincová D, Farghali H. a d. Galén a Karolinum, Praha 2002; 532–535.
6. Libický A, Nouza K. Systémová enzymoterapie. *Čes a Slov Far* 1996; 45: 51–57.
7. Klaschka F. Systémová enzymoterapie. *Dům Medicíny, Praha* 1996; 3–187.
8. Mielke K, Williams RM. Enzymy – Stavební kameny života. Wald Press Edition, Praha 1999; 5–272.
9. Nouza K. Systémová enzymoterapie chorob cévního systému. *Bratisl Lek Listy* 1995; 96(10), 566–569.
10. Nouza K. Tělesná zátěž a imunitní systém. *Medicina sportiva* 1997; 6(2): 41–45.
11. Nouza K, Nouza M. Zánět optimalizující a imunitu normalizující působení systémové enzymoterapie. *Solutio, Medon* 2000/2001; 99–117.
12. Nouza K, Nouza M. Zánět optimalizující a imunitu normalizující působení kombinací proteolytických enzymů. *Alergie* 2002; 4, 4: 326–329.
13. Nouza K, Nouza M. Stárnutí a imunita. *Sanquis* 2005; 42: 18–25.
14. Nouza K, Olejár T, Nouza M. Proteázy v regulaci a modulaci imunity. *Klinická imunologie a alergologie* 1999; 3: 22–27.
15. Nouza K, Wald M. Teoretické základy enzymoterapie reumatických chorob. V: *Pokroky v reumatologii*, Rovenský J a Mališ F. (ed.), Martin, Osveta 1994; 243–254.
16. Nouza K, Wald M. Systémová enzymoterapie: K problematice vstřebávání enzymových makromolekul. *Čas lék Čes* 1995; 134: 615–619.
17. Stauder G. Pharmacological effects of oral enzyme combinations. *Čas lék Čes* 1995; 134: 620–624.
18. Sukhikh GT, Loginova NS, Faizullin LZ, et al. The use of Wobenzym® to facilitate interferon synthesis in the treatment of chronic urogenital chlamydiosis. *Internat. J. Immunotherapy* 1997; XIII (3/4): 131–133.
19. Vokálová I. Systémová enzymoterapie v léčbě dětí s recidivujícími respiračními infekcemi. *Vox pediatrica* 2002; 2(9): 29–30.
20. Wald M, Křížová H, Prausová J, Adámek J. Sekundární lymfedém po lymfadenektomiích. *Prakt Lékař* 1999; 79(12): 665–716.
21. 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.

