

# Analgetické působení léků pro systémovou enzymoterapii

Tišení bolesti je od nepaměti jedním ze základních posláních medicíny (Dolorem sedare opus Divinum est, Hippokrates, 460–340 př. Kr.). Bolest je reakcí organismu na podněty, které mohou vyvolat poškození, a bývá obvykle prvním signálem onemocnění. Bolest pravidelně doprovází zánětlivý proces, a proto nepřekvapí, že analgetický účinek je součástí indikačního spektra léků Wobenzymu® a Phlogenzymu® (www.sukl.cz), jejichž hlavním cílem působení jsou právě stavy spojené se zánětem. Omezení bolesti vlivem léků pro systémovou enzymoterapii bylo prokázáno řadou experimentů i klinických studií zejména u porážových a pooperačních stavů a degenerativních kloubních onemocnění.

V tomto článku bychom chtěli poukázat na novější práce, kde byly k hodnocení bolesti používány standardizované a mezinárodně užívané škály, dotazníky či indexy. Upozorňujeme také na některé aktuální experimentální práce, které přispívají k objasnění známého protizánětlivého a tím i analgetického působení jednotlivých proteáz i jejich směsí obsažených v léčích pro systémovou enzymoterapii. Lékům pro systémovou enzymoterapii je přiznáván především tzv. sekundární analgetický efekt, protože ovlivňují děje, jejichž výsledkem může být dráždění nej-různějších typů receptorů pro bolest. Redukují otok, a tím snižují onkotický tlak a tkáňové napětí. Zlepšují reologické vlastnosti krve a tak přispívají ke zlepšenému prokrvení, odtransportování toxických produktů metabolismu a lepšímu zásobení tkání kyslíkem. Farmakologické zásahy do procesů zánětlivé reakce, které vedou například k omezení produkce některých prozánětlivých faktorů, ovlivňujících významným způsobem citlivost určitých receptorů bolesti (senzitivace), lze již považovat za primární analgetické působení. Spekuluje se také o možnosti přímého štěpení některých mediátorů bolesti vlivem exogenních proteáz obsažených v léčích systémové enzymoterapie.

Objektivní hodnocení vlivu léků na bolest, která je vysoce subjektivním vjemem, je obecně velmi problematické. Proto, aby byly výsledky různých klinických hodnocení porovnatelné, jsou zaváděny standardizované hodnotící škály, dotazníky a indexy s validizovanými jazykovými mutacemi. Použití takových hodnotících nástrojů zvyšuje věrohodnost studií.

Při hodnocení stupně závažnosti a úspěšnosti léčby artrózy kolenního a kyčelního kloubu se používá např. Lequesne index (Lequesne-Algofunctional Index, LFI) a WOMAC index (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC). Pomocí LFI se hodnotí bolest a omezení funkce kloubu. WOMAC index zahrnuje tři hodnotící škály – pro bolest, ztuhlost a funkci kloubu.

Tyto standardizované hodnotící nástroje byly využity ve dvou dvojité zaslepených prospektivních randomizovaných studiích, zaměřených na analgetický efekt kombinovaného enzymového přípravku Phlogenzym® (PHL) u artrózy kolenního (Akhtar, 2004) a kyčelního kloubu (Klein, 2006). V obou studiích byl jako aktivní komparátor zvolen diklofenak (DK).

Do studie zaměřené na artrózu kolenního kloubu byli zařazeni celkem 103 pacienti s bolestivou exacerbací rentgenologicky verifikované artrózy. Léčba trvala celkem 6 týdnů – 52 pacienti dostávali PHL a zbývajících 51 pacientů užívalo DK. Byli vyšetřeni před zahájením medikace a následně po 2, 4, a 6 týdnech. Primárním kritériem účinnosti byla změna LFI a skóre hodnotící bolesti v klidu, při pohybu a omezení funkce. Výsledkem podávání obou přípravků bylo jasné zlepšení. V průběhu 6 týdnů střední hodnota LFI poklesla z 13,0 na 9,4 ve skupině PHL a z 12,5 na 9,4 ve skupině DK. Statistické hodnocení primárních kritérií prokázalo srovnatelnost obou přípravků.

Prakticky totožné výsledky vykazala studie s obdobným designem zaměřená na efekt PHL u pacientů s potvrzenou artrózou kyčelního kloubu. 90 pacientů s akutní bolestivou exacerbací artrózy bylo léčeno 6 týdnů – 45 pacientů dostávalo PHL a 45 pacientů DK. Primárním kritériem účinnosti byly změny indexu WOMAC a LFI. Hlavním cílem statistické analýzy bylo opět posouzení rovnocennosti obou přípravků (non-inferiority test). I zde byla prokázána účinnost PHL srovnatelná

s DK při velmi dobré snášenlivosti.

Výsledky obou nových studií v souladu s dříve publikovanými daty potvrdily, že Phlogenzym® je možné považovat za efektivní a bezpečnou alternativu diklofenaku a jemu podobných NSAID u bolestivých zánětlivých exacerbací artrózy. Nástup účinku může být sice pomalejší, ale benefitem pro pacienta je dobrá snášenlivost a bezpečnost i při dlouhodobé léčbě bez rizika toxicity, vlastní NSAID. Tato informace je významná zejména pro léčbu bolesti u seniorů, pro niž má podávání NSAID mnohá rizika a při kombinaci s některými léky je dokonce kontraindikováno.

Standardizované dotazníky s validizovanými jazykovými mutacemi se využívají také pro hodnocení bolesti v dolní části zad (low back pain), která je velmi častým problémem. Roland-Morrison Disability Questionnaire (RMQ) například hodnotí počet kladných odpovědí u 24 dotazů na obtíže a omezení způsobená bolestí zad při běžných každodenních situacích či aktivitách (stání, chůze, oblékání, spánek apod.). Oswestry Disability Index (ODI) kalkuluje procento neschopnosti pacienta podle odpovědí na otázky, které hodnotí omezení způsobená bolestí zad v deseti



oblastech (např. intenzita bolesti, chůze, sezení, zvedání břemen, spánek, cestování, sexuální aktivita). Tyto dotazníky byly využity pro hodnocení efektu podávání Phlogenzymu® (PHL) u pacientů po operacích prostého výhřezu meziobratlové ploténky v otevřeném pilotním projektu (Pekař, 2009). Cílem bylo ověřit, zda dlouhodobé podávání PHL může u těchto pacientů ovlivnit subjektivně vnímanou bolest (hodnocenou podle vizuální analogové škály, VAS), omezení způsobená bolestmi zad (RMQ, ODI) a vývoj pozdních pooperačních komplikací.

Pacienti (n=100; prům. věk 42 roky) byli náhodně rozděleni do dvou skupin. Všichni v pooperačním období dostávali obvyklá analgetika (NSAID a opioidy) a absolvovali rehabilitaci. Jedna skupina (50 pac.) navíc užívala PHL v dávce 2x5 tbl./den celkem 50 dní. Vyhodnocení stavu pacienta podle VAS, RMQ a ODI byla provedena před operací a při kontrolách za 2, 3, 6 a 12 měsíců po výkonu. Dále bylo provedeno subjektivní zhodnocení pooperační změny stavu pacientem a byl sledován výskyt syndromu selhání operace páteře (failed back surgery syndrome, FBSS). Byly prokázány statisticky významné rozdíly ve vývoji subjektivně vnímané bolesti podle VAS (p=0,025), ve změně omezení pro bolest zad podle RMQ (p=0,0006) i podle ODI (p=0,023) i v subjektivním hodnocení pooperačního stavu – vše ve prospěch skupiny, které byl k léčbě navíc přidán PHL. Rozdíl ve výskytu FBSS byl na hranici významnosti (p=0,08). I tento projekt tedy standardizovanou metodikou potvrdil analgetický efekt kombinovaného enzymového léku.

Protizánětlivý a analgetický efekt určitých proteolytických enzymů podávaných samostatně i ve směsích je známý desítky let. Moderní molekulární biologické techniky přinášejí stále nové poznatky vysvětlující nejen podstatu tohoto působení, ale také jeho vztah k nově objeveným molekulárním mechanismům vzniku bolesti. Jako nejčastěji zkoumaná proteáza se v literatuře objevuje bromelain (BR), který je jednou z účinných složek Wobenzymu® i Phlogenzymu®.

Gaspani (2002) ověřoval účinek BR na produkci dvou klíčových mediátorů zánětu – prostaglandinu E2 (PGE2) a substance P (SP). PGE2 je hlavní eikosanoid detekovaný v místech zánětu působící synergicky s ostatními prozánětlivými

mediátory. SP je peptid uvolňovaný z periferních zakončení malých nemyelinizovaných aferentních nervových C-vláken. Byla prokázána možnost vyvolat prostřednictvím SP neurogenní zánět. Pro výzkum vlivu BR na hladiny SP a PGE2 v zánětlivém exsudátu byl zvolen model zánětu indukovaný subkutánní aplikací karagininu u potkanů, který je validním modelem pro hodnocení protizánětlivého efektu léků. BR podaný potkanům perorálně 60 minut před aplikací karagininu signifikantně redukoval koncentrace PGE2 (o 38%) a SP (o 26,2%) v zánětlivém exsudátu ve srovnání s kontrolní skupinou.

Huang (2008) zkoumal působení BR na produkci a degradaci určitých prozánětlivých substancí humánními monocyty z periferní krve a monocytárními leukemickými buňkami THP-1 po stimulaci lipopolysacharidem. BR signifikantně a reversibilně redukoval produkci TNF-alfa, IL-1beta a IL-6 oběma typy buněk. Byla zaznamenána i degradace TNF-alfa a IL-1beta prostřednictvím BR.

Údaje o snížení produkce a degradace TNF-alfa prostřednictvím bromelainu jsou zajímavé v návaznosti na práci Richtera (2010), která prokázala senzitivaci kloubních nociceptorů vůči mechanickému dráždění prostřednictvím TNF. Lze spekulovat, že vliv bromelainu by mohl odstraňovat tento nežádoucí efekt TNF a tím omezovat bolest. Podkladem další úvahy o ovlivnění bolesti perorálně podanými proteázami jsou práce, které prokázaly pozitivní vliv kombinovaných enzymových léků na snižování patologicky zvýšených hladin TGF-beta cestou aktivace „pomale“ formy alfa-2-makroglobulinu na „rychlou“ formu, která pak ireverzibilně váže a inaktivuje TGF-beta (Desser, 2001; Lauer, 2001). Právě pozitivní korelace mezi zvýšenými hladinami cytokinů TGF-beta (2 a 3) a úrovní bolesti, stejně jako funkčním a radiografickým nálezem u artrózy, prokázala práce Kapetanakise (2010).

Jak je vidět, současné moderní metody nabízejí široké pole pro další výzkum mechanismů vzniku bolesti i možností ovlivnění bolesti kombinovanými enzymovými léky. Hledání dalších metod k léčbě bolesti je jistě více než žádoucí, protože i v současné době bouřlivého rozvoje medicíny existují pacienti s chronickou bolestí, která výrazně zhoršuje kvalitu jejich života a působí jim utrpení.

## Literatura:

Akhtar N. M. et al.: Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee – a double-blind prospective randomized study. *Clinical Rheumatology*, 2004. • Klein G. et al.: 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. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006. • Pekař L., Steindler J.: Systémová enzymoterapie po operacích výhřezu bederní meziobratlové ploténky. *Klin. Farmakol. Farm.*, 2009. • Gaspani L. et al.: In vivo and in vitro effects of bromelain on PGE2 and SP concentrations in the inflammatory exudate in rats. *Pharmacology*, 2002. • Huang J. R. et al.: Bromelain inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine production in human THP-1 monocytes via the removal of CD14. *Immunol. Invest.*, 2008. • Kapetanakis S. et al.: Serum TGF-beta2 and TGF-beta3 are increased and positively correlated to pain, functionality, and radiographic staging in osteoarthritis. *Orthopedics*, 2010. • Desser L. et al.: Oral therapy with proteolytic enzymes decreases excessive TGF-beta levels in human blood. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2001. • Lauer D. et al.: Modulation of growth factor binding properties of alpha2-macroglobulin by enzyme therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2001.