

*TERAPIA*

---

## NAŠE SKÚSENOSTI S POUŽITÍM HYDROLYTICKÝCH ENZÝMOV V TERAPII ZÁPALOVÝCH REUMATICKÝCH CHORÔB

J. ROVENSKÝ, D. ŽLNAY, D. MIČEKOVÁ, A. TUCHYŇOVÁ, L. RAUOVÁ

## OUR EXPERIENCE WITH THE USE OF HYDROLYTIC ENZYMES IN THE THERAPY OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany  
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

### Súhrn

V terapii zápalových reumatických chorôb sa hydrolytické enzýmy zatiaľ používajú ako prídavná terapia. Teoretické zdôvodnenie je vo využití ich protizápalového analgetického a imunomodulačného účinku. Z nozologických jednotiek sme úspešne túto liečbu použili najmä pri rezistentných formách reumatoidnej artritídy, pri systémovej lupus erythematosus a v terapii Sjögrenovho syndrómu. O postavení hydrolytických enzýmov v terapii reumatických chorôb rozhodnú len ďalšie ciele štúdie so súčasným sledovaním imunologických parametrov. Podľa našich doterajších skúseností sa táto forma terapie osvedčila ako prídavná.

**Kľúčové slová:** hydrolytické enzýmy, terapia, zápalové reumatické choroby.

### Summary

In the treatment of inflammatory rheumatic diseases, hydrolytic enzymes have so far been used as supplementary therapy. Their administration is theoretically justified by their anti-inflammatory, analgesic, and immunomodulatory effect. Of the nosological units in which we have used this therapy successfully, resistant forms of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and Sjögren's syndrome have to be mentioned. The role of hydrolytic enzymes in the therapy of rheumatic diseases can only be established by performing target-oriented trials involving simultaneous study of immunological parameters. In the light of our experience, this form of therapy has proved beneficial as a supplementary mode of treatment.

**Key words:** hydrolytic enzymes, therapy of inflammatory rheumatic diseases.

Reumatické choroby predstavujú vo svojom celku nielen závažný zdravotnícky, ale aj ekonomický problém. Vyznačujú sa častým výskytom, sú jednou z najčastejších príčin pracovnej neschopnosti, dlhodobej invalidity a vyžadujú náročnú liečbu. Veľkým terapeutickým problémom sú rezistentné formy zápalových reumatických chorôb. Napriek pokrokom v kombinovanej terapii bežne používaných liečebných prostriedkov sa často nepodarí potlačiť aktivitu či už reumatoidnej artritídy (RA), juvenilnej chronickej artritídy (JCA) alebo ťažkých foriem ankylozujúcej spondylití-

dy (AS). Preto sa stále hľadajú ďalšie spôsoby liečby, ktorými by sa maligný priebeh týchto rezistentných foriem podarilo zastaviť (3).

V zásade možno použiť kombinovanú terapiu s liečebnými prostriedkami typu DMARDs, prípadne použiť imunomodulačnú liečbu, to znamená kombinovanú liečbu imunosupresívnu a imunostimulačnú. Veľký rozvoj nastal v imunoterapii RA použitím monoklonových protilátok proti vybraným receptorom imunokompetentných buniek, aktivačným markerom týchto buniek a cytokínom (5). V po-

sledných rokoch sa začali v liečbe reumatických chorôb okrem týchto liekov používať aj hydrolytické enzýmy predovšetkým pre ich protizápalový, analgetický a imunomodulačný účinok (aktivácia makrofágov, NK-buniek, zvýšenie fagocytózy) (2, 4). Z najnovších prác však vyplýva, že efekt proteolytických enzýmov na imunitnú odpoveď je komplexnejší. Zasahujú do takých dejov, ako sú prezentácia antigénu a ovplyvnenie imunitnej odpovede cestou modulácie povrchových molekúl (predovšetkým adhezívnych) a molekúl kooperujúcich pri prezentácii antigénu. Zníženie expresivity povrchových molekúl, hlavne tých, ktoré majú dôležitú úlohu v interakcii buniek (integrínov a adhezínov), je významné aj *in vivo*. Touto liečbou sa pravdepodobne zvyšuje aktivačný prah lymfocytov, predovšetkým tých, ktoré boli už raz aktivované (1). Tým sa nedosiahne generalizovaná imunopresia, ale lokálna imunomodulácia — to znamená, že len v mieste zápalu.

V priebehu 3 rokov sme podávali tieto preparáty pacientom s rezistentnými formami reumatoidnej artritídy, Sjögrenovho syndrómu a systémového lupus erythematosus. Desiatim pacientom s reumatoidnou artritídou, ktorí v priebehu 3—6 mesiacov neodpovedali na bazálnu liečbu s DMARDS, sme pridávali preparát Wobenzym v dávkach 3x3 a 3x4 dražé denne. Počas 12-mesačnej liečby sa u týchto pacientov znížil Ritchieovej index a intenzita bolesti na vizuálnej analógovej škále zostala nezmenená. V laboratórnych parametroch došlo k miernemu poklesu sedimentácie červených krviniek, hladiny cirkulujúcich imunokomplexov a zvýšila sa hladina hemoglobínu. Hodnoty C-reaktívneho proteínu a fibrinogénu zostali nezmenené. Subjektívne pacienti udávali zmiernenie únavy a malátnosti, lepšiu toleranciu bazálnej liečby a celkové zlepšenie stavu umožňujúce prechodné zníženie dávky nesteroidných antireumatík.

Z ďalších nozologických jednotiek, pri ktorých sme podávali proteolytické enzýmy, to bol Sjögrenov syndróm a systémový lupus erythematosus (SLE) s pozitívnymi antikardiolipínovými protilátkami. Primárny Sjögrenov syndróm s vysokou humorálnou aktivitou a často s celkovými prejavmi (vaskulitída, celková slabosť, Raynaudov syndróm) predstavuje závažný terapeutický problém, najmä ak intenzívna protizápalová a imunopresívna liečba zlyhala. Siedmim pacientkam sme pridali k bazálnej liečbe Wobenzym v dávke 3x denne 5 dražé. V priebehu komplexnej terapie udávali zmiernenie pocitu suchosti očí, úst a kože, ako aj zlepšenie prejavov Raynaudovho syndrómu. Z laboratórnych nálezov sme nezaznamenali jednoznačné zmeny vo

vyšetrovaných parametroch. U niektorých pacientok klesli hladiny gamaglobulínov a titrov reumatoidných faktorov detegovaných latexovým fixačným testom.

U 5 chorých s antifosfolipidovým syndrómom pri SLE za osobitne významné považujeme, že ani v jednom prípade sa nevyskytli cievne a krvácavé komplikácie počas kombinovanej terapie a nedošlo k reaktivácii ochorenia, najmä prejavov zo strany CNS. V laboratórnych parametroch bola tendencia k normalizácii trombocytov, k zníženiu hladiny antinukleárných protilátok a k poklesu humorálnej aktivity základného ochorenia. Liečbu proteolytickými enzýmami sprevádzal minimálny počet nežávažných vedľajších účinkov a pacienti ju dobre tolerovali.

Z týchto skúseností môžeme povedať, že systémová enzymoterapia je vhodná ako podporná liečba pri celkovej protizápalovej a imunopresívnej liečbe týchto reumatických chorôb. O ďalšom postavení hydrolytických enzýmov v terapii reumatických chorôb, akými sú napríklad psoriatická artritída, séronegatívne nediferencované polyartritídy, rezistentné formy lupusovej glomerulonefritídy, recidívny vírusových infekcií, najmä herpetických pri SLE, ale aj prejavy rôznych foriem primárnych a sekundárnych vaskulitíd, extraartikulárne formy reumatizmu a degeneratívne choroby, rozhodnú cieleňé zaslepené štúdie so súčasným sledovaním imunologických parametrov.

## LITERATÚRA

1. **Lehmann, P.V.:** Immunomodulation by proteolytic enzymes. *Nephrol Dial Transplant*, 11, 1996, s. 953—955.
2. **Nouza, K., Wald, M.:** Teoretické základy enzymoterapie revmatických chorôb. S. 143—154. In: Rovenský, J., Máliš, F. (Eds.): *Pokroky v reumatológii*. Martin, Osveta 1994.
3. **Rovenský, J., Strejček, J., Mateička, F., Žlnay, D., Máliš, F.:** Naše prvé skúsenosti s podávaním perorálnych proteolytických enzýmov pri zápalových reumatických chorobách. *Rheumatologia*, 7, 1993, s. 239—246.
4. **Sedláčková, M. a spol.:** Léčba Wobenzymem — výsledky krátkodobé pilotní studie u pacientů s revmatoidní artritidou. *Čes Revmatol*, 3, 1995, č. 4, s. 177—179.
5. **Vencovský, J., Tegzová, D.:** Novinky v imunoterapii revmatoidní artritidy. S. 137—148. In: Pavelka, K. (Ed.): *Prokroky v reumatológii*. Praha, Alter 1996.

Do redakcie došlo 11.12. 1996.

Adresa autora: Prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřeží I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.