

Systémová enzymoterapie v léčbě recidivujících vaginálních mykóz

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
EdukaFarm, Praha

*Jedním z nejčastějších zá-
 nětlivých gynekologických
 onemocnění jsou vaginální
 mykózy. Vyvolávajícím agens
 je ve většině případů kvasinka
 Candida albicans. Přibližně
 tři čtvrtiny ženské populace
 prodělají vaginální mykózu
 v průběhu fertilního věku
 nejméně jedenkrát, přičemž
 u poloviny postižených toto
 onemocnění recidivuje. Opa-
 kované mykotické záněty
 vagíny nepříznivě ovlivňují
 kvalitu života pacientek
 a často způsobují i poruchy
 v partnerském soužití. Terapie
 recidivujících vaginálních my-
 kóz představuje v mnoha pří-
 padech významný problém.*

Literatura

Lincová D, Farghali H (ed.) *Základní a aplikovaná farmakologie, druhé vydání.* Praha: Galén, 2007.

Systémová enzymoterapie. *Farmakotera-
 apeutické informace* 2000; 9:1-4.

Skřivánek A, Dvořák V, Hlaváčková O, et al. *Wobenzym in the complex treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. 10th World Congress for Infectious and Immunological Diseases in Obstetrics and Gynaecology, Urology, Dermatology, Cayman Islands, (Proceedings), 2007.*

Honzíková M., et al. *Systémová enzymoterapie v komplexní léčbě recidivujících zánětů dýchacích cest u dětí – postregistrační retrospektivní multicentrické hodnocení. Čes-slov Pediat* 2004;59:513–521.

Jeseňák M, et al. *Prevenція recidivujících infekcí respiračního traktu u dětí – 2. část: Ostatní doplňkové farmakologické i nefarmakologické možnosti. Pediatria (Bratislava)* 2009;4(4):167–173.

Végh V, Végh T. *Přehled doplňkové imunomodulacev pediatrii. Pediatrprax*, <http://www.solen.cz/pdfs/ped/2008/06/08.pdf>

Lehmann PV. *Immunomodulation by proteolytic enzymes. Nephrol Dial Transplant* 1996;11:952–955.

Libický A, Nouza K. *Systémová enzymoterapie. Čes Slov Farm* 1996;45:51–57.

Onken JE, Greer PK, Callingaert B, et al. *Bromelain treatment decreases secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines by colon biopsies in vitro. Clin Immunol* 2008;126:345–352.

Engewerda CR, Andrew D, Ladhams A, et al. *Bromelain modulates T cell and B cell immune response in vitro and vivo. Cell Immunol* 2001;210:66–75.

Fitzhugh DJ, Shan S, Dewhirst, et al. *Bromelain treatment decreases neutrophil migration to sites of inflammation. Clin Immunol* 2008;128:66–74.

Hale LP, Greer PK, Sempowski GD. *Bromelain treatment alters leukocyte expression of cell surface molecules involved in cellular adhesion and activation. Clin Immunol* 2002;104:183–190.

Vaginální mykózy a úloha lokální imunoregulace

Je známou zkušeností, že kandidová infekce u některých žen vyvolává symptomatické onemocnění, zatímco u jiných přítomnost kandidy ve vaginální flóře je bez chorobných příznaků. Obranné mechanismy vůči této kvasince ve vaginální sliznici mají svá specifika, uplatňuje se například kompetice o živiny mezi patogeny a laktobacily, které navíc udržují kyselé vaginální pH. Buňky vaginálního epitelu jsou nositeli protikandidové imunity. U žen s recidivujícími mykotickými infekcemi jsou tyto mechanismy inhibovány. Ve vaginální tkáni hraje v obraně proti mykotické infekci zásadní roli lokální imunoregulace, v níž se angažuje řada cytokinů, například interleukin IL-4. Bylo prokázáno, že u některých žen se zvýšenou produkcí IL-4 (který působí inhibičně na Th₁ lymfocyty a tím i na imunitní děje) je přítomna odlišnost v genu kódujícím tento cytokin a že u těchto žen se častěji vyskytuje recidivující mykóza vagíny. U žen s opakovanými vaginálními mykózami jsou odlišnosti i v hladinách dalších cytokinů, např. TGF-beta, jehož koncentrace ve vaginálních tkáních a spádových lymfatických uzlinách je u těchto pacientek zvýšená, což přispívá k infiltraci vaginální tkáně polymorfonukleáry a vzniku příznaků mykózy.

Proteázy a systémová enzymoterapie

V poslední době je věnována značná pozornost imunomodulačním účinkům perorálních přípravků pro systémovou enzymoterapii (SET). Účinnými složkami v ČR registrovaných léků pro systémovou enzymoterapii (Wobenzym® a Phlogenzym®) jsou hydrolytické proteázy (trypsin, chymotrypsin, papain a bromelain), amyláza a lipáza, extrakt z tkáně pankreatu (pankreatin – směs enzymů s aktivitou proteolytickou, amylolytickou a lipolytickou), a flavonoid rutin. Proteázy obsažené v preparátech SET mají pleiotropní účinek na imunitní systém a jsou schopné ovlivnit jeho celulární i humorální složky.

Experimenty ukazují schopnost proteáz obsažených v přípravcích SET modulovat funkce některých imunocytů (makrofágů, granulocytů, NK-buněk, T-lymfocytů). Zvyšují např. jejich fago-

cytární a cytolytickou aktivitu, indukují produkci některých cytokinů (TNF-alfa, IL1-beta, IL-6) a kyslíkových radikálů. Bylo také prokázáno zvýšení aktivačního prahu autoimunitních T-lymfocytů.

Při nefyziologickém zmnožení některých zejména prozánětlivých cytokinů (např. TGF-beta, TNF-alfa) se tyto proteázy podílejí na snížení jejich hladin, a omezují tím jejich nepříznivé účinky. Děje se tak prostřednictvím komplexů, které tvoří proteázy s antiproteázami (zejména s alfa2-makroglobulinem). Tyto komplexy jsou schopny ireverzibilně vázat nefyziologicky zmnožené cytokiny a urychlovat jejich degradaci a odstranění z organismu.

Proteázy rovněž selektivně ovlivňují expresi některých povrchových adhezních molekul různých buněk (např. CD4, CD44, B7-1), a tím mohou zasahovat do dynamiky řady dějů v organismu. Může se tak např. přerušit aktivace leukocytů a jejich průnik do zánětlivých ložisek nebo ovlivnit poměr produkce Th₁ a Th₂ cytokinů. Potlačení exprese některých adhezních molekul může pravděpodobně ovlivnit také adhezi některých patogenů a jejich následný průnik do buňky.

Je prokázáno i působení proteáz obsažených v přípravcích SET na clearance patogenních imunokomplexů, které hrají stěžejní úlohu v řadě imunopatologických procesů.

Imunomodulační účinek Wobenzymu mimo jiné potvrdilo postregistrační retrospektivní multicentrické hodnocení, které prokázalo jeho významný příznivý vliv na snížení frekvence opakovaných zánětů dýchacích cest u dětí a související spotřeby antibiotik.

Wobenzym u vaginálních mykóz: výsledky projektu

Wobenzym je po řadu let užíván s úspěchem jako součást léčby zánětlivých akutních, chronických i recidivujících onemocnění. Opakovaně bylo potvrzeno zvýšení účinnosti antiinfekční léčby při současném podávání tohoto přípravku – Wobenzym zlepšuje průnik antiinfekčních léčiv do tkání. K indikacím Wobenzymu patří i podpurná léčba zánětů v urogenitální oblasti včetně zánětů gynekologických. Účinnost systémové enzymoterapie u těchto zánětů byla ověřena v klinických studiích i v praxi.

V letech 2005–2007 byl v České republice uskutečněn projekt zaměřený na ověření účinnosti Wobenzymu v komplexní léčbě recidivujících vaginálních mykóz (VM). Projektu se účastnilo 7 ambulantních gynekologických pracovišť. Bylo sledováno celkem 62 žen ve věku 17,8–47,9 roku s recidivujícími VM, které v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby Wobenzymem prodělaly 4–9 recidiv VM (průměrný počet recidiv: 4,4). Diagnóza byla vždy potvrzena mikroskopicky nebo kulti-vačně. Většina sledovaných užívala hormonální antikoncepci (69,4 %). Ženy s rizikovými faktory pro výskyt mykóz (např. diabetes, těhotenství, léčba kortikosteroidy, nedávná léčba antibiotiky) nebyly do projektu zařazeny.

Sledovaným ženám byla při výskytu každé akutní recidivy VM ordinována lokální či celková antimykotická léčba (podle postupů zavedených na jednotlivých pracovištích). Od počátku sledování po dobu 10 týdnů byl pacientkám podáván Wobenzym (2krát 8 dražet/den). Ode dne, kdy byl nasazen Wobenzym, byl po dobu 12 měsíců zaznamenáván výskyt recidiv VM a jejich počet byl porovnán s počtem recidiv v předcházejících 12 měsících.

Výsledky ukázaly, že průměrný počet recidiv VM činil v roce před zahájením podávání Wobenzymu 4,4. V roce, ve kterém proběhla léčba Wobenzymem, poklesl počet recidiv o 88,5%, na průměrnou hodnotu 0,5. Rozdíl byl vysoce signifikantní (p < 0,001). Podstatný význam mělo zjištění, že ke zlepšení došlo u všech sledovaných žen. V průběhu 12 měsíců od zahájení užívání Wobenzymu se u 63% žen již žádná recidiva VM neobjevila, u 27,4% žen se vyskytla pouze 1 recidiva, u 6,4% 2 recidivy a pouze 2 ženy (3,2%) měly 3 ataky VM. Příznivý vliv Wobenzymu přetrvával i po ukončení jeho aplikace. Přestože se základní lokální i systémová antimykotická léčba v jednotlivých centrech lišila, pokles počtu recidiv při podpurné léčbě Wobenzymem byl obdobný.

Výsledky tohoto projektu potvrdily, že zařazení Wobenzymu do komplexní léčby pacientek s recidivujícími vaginálními mykózami zlepšuje účinnost terapie a může být významný přínosem pro zdravotní stav i kvalitu života těchto žen.