

voje byla v 90. letech 20. století představena nová, tentokrát tříložková směs, nesoucí na českém a slovenském trhu obchodní jméno Phlogenzym. Do této směsi byly vybrány dvě enzymatické složky, bromelain a trypsin, které se ukázaly být nejefektivnějšími především v podmínkách akutního zánětu a které jsou oproti Wobenzymu obsaženy ve dvojnásobné dávce na tabletu, opět doplněné o rutin. Phlogenzym lze tedy vnímat jako lék sestavený s cílem intenzivnějšího účinku proti symptomům akutního zánětu – otokům, hematomům a bolesti. Indikační rozmezí léčivého přípravku Phlogenzym tak zahrnuje především poúrazové a pooperační otoky, dále pak zánětlivá onemocnění např. v oblasti urogenitálního a žilního systému a zánětlivá revmatická onemocnění (2).

Endogenně produkované proteolytické enzymy zasahují do patofyziologie zánětu na mnoha úrovních. Jsou nezbytné pro optimální funkci imunitního systému ve všech fázích zánětu od rozpoznání noxy přes akutní zánětlivou reakci až po reparační děje a obnovu tkání. Podání léků pro SET má své místo především v situacích absolutního či relativního nedostatku endogenně produkovaných enzymů, tedy za přítomnosti intenzivního zánětu, kdy endogenní produkce nemusí postačovat zvýšeným potřebám organismu, či naopak chronického či recidivujícího zánětu, které naopak mohou být následkem primárně insuficientní endogenní produkce (3).

Farmakologické poznatky

Vstřebávání a farmakokinetika

Absorpční potenciál perorálně podaných proteináz je limitován jednak velikostí jejich

molekuly, jednak jejich inaktivací v kyselém prostředí žaludku. Pro zachování jejich účinnosti jsou proto nezbytné dvě podmínky: jednak farmakologická forma acidorezistentních tablet, která zajišťuje uvolnění proteináz až v tenkém střevě, kde dochází k jejich vstřebávání, jednak podávání na lačno kvůli možnému zpomalení pasáže a nežádoucímu uvolnění aktivních enzymů již v žaludku (2, 3). Pouze za těchto předpokladů se mohou uplatnit mechanismy přestupu enzymů přes střevní stěnu. Persorpce jako hlavní mechanismus v horní části zažívacího ústrojí souvisí s deskvamací zanikajících enterocytů, která způsobuje krátkodobé zvýšení prostupnosti střevní bariéry. Dalším mechanismem především v distálních oddílech GIT je přestup absorpcí M-buňkami či endocytózou. Konečně byl popsán i přestup paracelulární přes tzv. těsné spoje (tight junctions) (3, 4). Vstřebávání bromelainu a trypsinu je závislé na dávce. Maximálních koncentrací je dosahováno 2.–3. den podávání s biologickým poločasem 6 hodin pro bromelain a 12–20 hodin pro trypsin, avšak s vysokou interindividuální variabilitou (4, 5).

Mechanismus účinku a farmakodynamika

Z farmakodynamického hlediska se uplatňují dva základní mechanismy účinku – přímé proteolytické působení a efekt imunomodulační.

Po vstupu do krve a lymfy se enzymy rychle váží na antiproteinázy, především alfa-2 makroglobulin, přičemž si zachovávají část své proteolytické aktivity (3). Tím se podílejí na obnově mikrocirkulace v drobných krevních a lymfatických cévách v zánětem stížené oblasti, což

má za následek jak zlepšení trofiky, tak zlepšení drenáže poškozených tkání a zlepšení podmínek pro činnost imunitního systému včetně reparačních fází zánětu. Zvyšuje se rovněž flexibilita erytrocytů, a tím se zlepšuje viskozita krve (6). Klinickým důsledkem zlepšené mikrocirkulace je potom rychlejší odstranění otoků, zkrácení doby hojení a urychlení rekonvalescence.

Imunomodulační působení je pak velmi komplexním dějem, který je realizován ve všech fázích zánětlivé reakce od snížení exprese adhezivních molekul (7) přes úpravu rovnováhy prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů (8, 9), až po zvýšení clearance imunokomplexů (10). Touto imunomodulací se zlepšují rozpoznávací schopnosti imunitního systému při identifikaci noxy, zlepšuje se koordinace jednotlivých složek imunitního systému při vlastní zánětlivé reakci a zvyšuje se jeho výkonnost (3). Úplného rozpoznání role proteináz v patofyziologii zánětlivé reakce však dosud dosaženo nebylo. Imunomodulační působení se uplatňuje především u chronických a opakovaných zánětů, kdy dochází ke snížení frekvence recidiv a snížení nutnosti preskripce antibiotik (11).

V návaznosti na urychlení průběhu zánětlivé reakce a ústup příznaků, především otoku, se projevuje analgetický efekt, který je tedy třeba vnímat především jako sekundární. Léky pro SET vykazují rovněž také tzv. efekt vehikula, tedy zlepšení tkáňové dostupnosti antibiotik, což vede ke zvýšení účinnosti léčby antibiotiky, jsou-li tato souběžně podávána (2, 3, 12).

Klinické studie

Veřejně dostupná databáze odborných publikací obsahuje řádově desítky záznamů o přípravku Phlogenzym (13). Výčet a stručný

Tab. 1. Přehled relevantních kontrolovaných studií u poúrazových a pooperačních otoků

Kontrolovaná studie	Metodika	Populace (n)	Komparátor	Dávka PHL [tbl]	Délka podání	Vliv na primární cíl (p)
Baumüller (14)	Prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslepená	St. p. distorzi hlezna (n = 40)	Placebo	3 × 2	10 dní	Redukce otoků (p < 0,001)
Vosáhlo et al. (15)	Prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslepená	TEP kyčelního kloubu (n = 34)	Placebo	3 × 2	6 týdnů	Snížení časné pooperační bolesti (p = 0,005)
Kameníček et al. (16)	Prospektivní, otevřená	St. p. osteosyntézy pro frakturu dlouhých kostí (n = 60)	Aescin	3 × 3 v prvních 3 dnech 3 × 2 následně	2 týdny	Redukce otoků (p < 0,001)
Kleine (17)	Prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslepená	Experimentální hematomy (n = 46)	Placebo	3 × 2	10 dní	Redukce bolesti a rozsahu hematomů (p < 0,001)

TEP – totální endoprotéza