

## Dažnai sergančių vaikų gydymas Wobenzym®

Adámková E., Baleár J., Bartovičová E., Fialová Y., Gricová P., Hak. J., Hubková B., Komárkova M., Krbušek D., Kučerová M., Machoňová D., Slaninová J., Vokálová I., Vrajiková J.

Viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų uždegimai būdingi visoms žmonių amžiaus grupėms, o ypač vaikams ir pagyvenusiems. Žmonėms, kurie linkę į tokius susirgimus, uždegimai dažnai recidyvuoja, pereina į lėtinę eigą. Recidyvuojantys kvėpavimo takų uždegimai (RKTU) apriboja ne tik atskiro vaiko gyvenimo kokybę, bet ir visos šeimos padėtį, paveikia jos ekonominį ir socialinį stabilumą. Nemažos yra RKTU gydymo išlaidos.

RKTU daugeliu atveju yra virusinės kilmės, tačiau dažniausiai skiriami antibiotikai, kurių negatyvus poveikis yra gerai žinomas. Dažna antibiotikų kaita sukelia mikroorganizmų štamų atsparumą gydymui.

Literatūros duomenimis, Wobenzym® gali būti skiriamas dažnai sergantiems vaikams kaip standartinio imunomoduliacinio gydymo analogas ir tais atvejais, kai imunomoduliacinis gydymas neefektyvus. Atsižvelgiant į gydytojų patirtį, teigiama, **gydant Wobenzym® sumažėja ne tik ūminių kvėpavimo takų uždegimų skaičius, bet ir gydymo antibiotikais dažnumas.**

Buvo atlikta retrospektyvinė studija, tirianti Wobenzym® veiksmingumą gydant vaikus, sergančius pasikartojančiais kvėpavimo takų uždegimais (laringitas, bronchitais, tonzilitais, sinusitais, plaučių uždegimais).

### Kodėl nutarta atlikti retrospektyvinę studiją

Retrospektyvinė klinikinė studija yra besiremiančios įrodymais medicinos (Evidence Based Medicine) dalis, kuriai paskutiniaisiais metais skiriamas didesnis dėmesys. Tokia studija, priklauso poregistraciniam medicininių preparatų stebėjimo laikotarpiui. Jos metu yra vertinama pacientų grupė, kuri buvo gydoma tiriamuoju preparatu praeityje. Vėliau nustatomas tyrimo, tai yra duomenų surinkimo, laikotarpis. Dar vėliau iš šio laikotarpio išrenkami konkretūs duomenys, priskiriami tam tikram susirgimui ir pateikiami tokia apimtimi, kurią nustato standartinė paciento dokumentacija. Tokia studija turi du aiškius privalumus: sumažėja išankstinis nusistatymas tuo metu, kai vykdomas gydymas (nėra kišimosi į gydytojo veiksmus), studija pateikia informaciją apie galimą kitų preparatų naudojimą kartu su įprastai skiriamais (prospektinė studija, siekdama gauti „tikrą“ tiriamo preparato veiksmingumą, tikslingai draudžia naudoti kuo didesnę kitų preparatų skaičių). Retrospektyvinės klinikinės studijos rezultatai šiuo atveju geriau atspindi įprastos klinikinės praktikos sąlygas.

### Studijos tikslai

Pagrindinis studijos tikslas buvo įvertinti vaikų, sergančių recidyvuojančiais kvėpavimo takų uždegimais, ūminių susirgimų skaičių ir tipą (TLK – 10) per 12 mėnesių prieš pradėdant gydymą Wobenzym® arba bakteriniais imunomoduliatoriais (lyginamoji grupė) ir 12 mėnesių nuo gydymo pradžios; tuo pačiu metu buvo registruojamas ir gydymo antibiotikais dažnumas. Buvo kreipiamas dėmesys į aukščiau nurodytų vaistų dozavimą bei jų vartojimo būdą.

Palyginimui buvo pasirinktas gydymas bakteriniais imunomodulatoriais, kuris šiuo metu dažnai taikomas pediatrijos praktikoje, siekiant apsaugoti nuo recidyvuojančių kvėpavimo takų uždegimų. Pacientų skaičius (346) enzimų ir lyginamojoje (122) grupėse buvo nustatytas taip, kad leistų atlikti statistikai patikimą palyginimą.

### Metodai

Vertinimui buvo atrinkti 468 vaikai (3 – 18 metų), kurie per 12 mėnesių prieš pradedant gydymą Wobenzym® arba bakteriniais imunomodulatoriais 3 ir daugiau kartų sirgo ūminiu kvėpavimo takų uždegimu. Specialistų stebėtas gydymo procesas tęsėsi nuo 1996 m. sausio mėn. 1 d. iki 2002 m. kovo mėn. 31 d. Į Wobenzym® gydymą grupę (346 vaikai) negalėjo būti įtraukti vaikai, kuriems 3 mėnesių laikotarpyje prieš gydymo pradžią bei 12 mėnesių nuo jo pradžios buvo skiriamas bet kuris imunomoduliacinis gydymas. Į grupę, gydymą bakteriniais imunomodulatoriais (122 vaikai), negalėjo būti įtraukti vaikai, kurie prieš tiriamąjį laikotarpį arba tiriamuoju laikotarpiu buvo gydomi Wobenzym®. Tiriamasis laikotarpis buvo 12 mėnesių iki gydymo Wobenzym® arba bakteriniais imunomodulatoriais bei 12 mėnesių po gydymo pradžios.

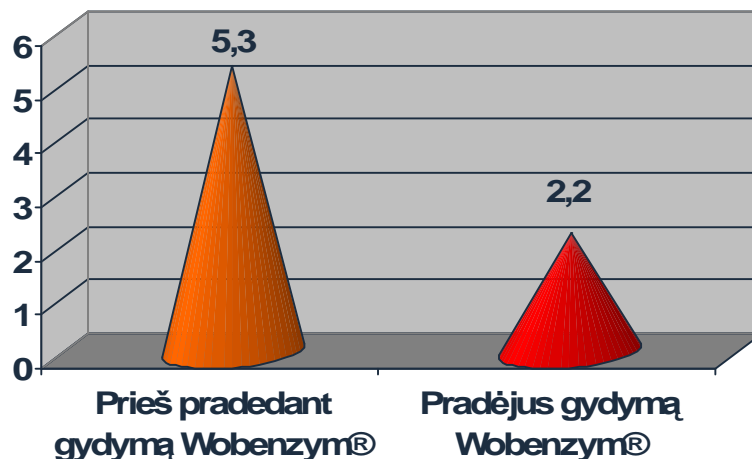
Anketavimo būdu buvo apklausta apie 60 Čekijos pediatrų, kurie, gydydami savo pacientus, naudojo sisteminę enzimų terapiją. 14 gydytojų, kurie atitiko pacientų parinkimo kriterijus ir dokumentacijos tvarkymo principus, užpildė anketos duomenis. Gydytojas jokia būdu negalėjo papildomai įtakoti jau dokumentuotų gydymo rezultatų, todėl, kad įrašai medicininėse kortelėse buvo atlikti dar prieš tai, kai gydytojas nusprendė dalyvauti studijoje. Įtraukti buvo visi pacientai, gydyti Wobenzym®, kurie atitiko įtraukimo į sąrašą kriterijus.

Duomenys buvo apdoroti Prahos klinikinės ir eksperimentinės medicinos instituto (KEMI) duomenų centre pagal statistinius metodus. Tokius metodus ši žymi klinikinė įstaiga naudoja ir vertindama atliktų kardiologinių operacijų bei kitų medicininių intervencijų veiksmingumą.

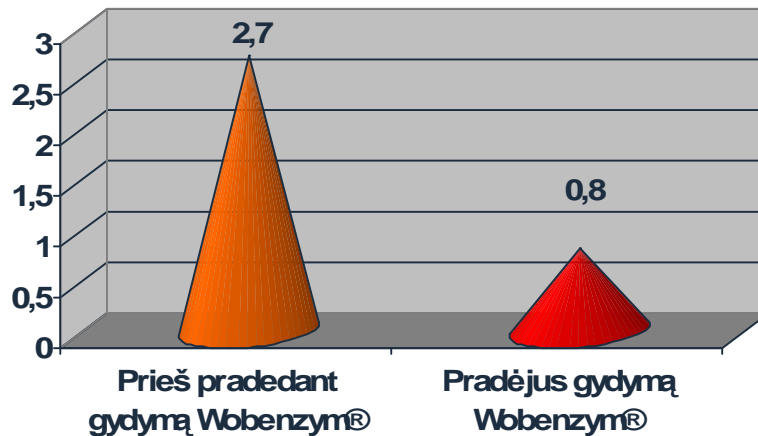
### Studijos rezultatai

Studijos rezultatai parodė statistiškai reikšmingą ūminių susirgimų dažnio mažėjimą **2,4 karto** (iki 2,2 kartų per metus lyginant su 5,3) bei gydymo antibiotikais dažnio mažėjimą **3,4 karto** (iki 0,8 karto per metus lyginant su 2,7), pradėjus gydymą Wobenzym®, lyginant su praėjusiais metais.

### Kvėpavimo takų uždegimų dažnis



## Gydymo antibiotikais dažnis



Ūminių uždegimų (3,4 per metus, lyginant su 5,2) ir gydymo antibiotikais (1,6 per metus, lyginant su 2,7) dažnio sumažėjimas stebimas ir kontrolinėje grupėje, gydytoje bakteriniais imunomoduliatoriais. Stebimų parametrų sumažėjimas (ūminių uždegimų skaičius, gydymo antibiotikais dažnis) po gydymo abiejose grupėse buvo statistiškai patikimas ( $p < 0,001$ ). Lyginant abiejų grupių rezultatus, pacientų, gydytų Wobenzym® grupėje, sergamumo sumažėjimas bei retesnis antibiotikų vartojimas buvo statistikai reikšmingesni, nei lyginamojoje grupėje ( $p < 0,001$ ).

Palyginti abiejų grupių duomenys apie pacientus (sergamumas prieš gydymą, svoris, lytis, ir kt.). Pacientų amžius kontrolinėje grupėje buvo nežymiai mažesnis, nei grupėje gydytoje Wobenzym® ( $p = 0,035$ ).

Vidutinė **Wobenzym® vartojimo trukmė buvo 13,6 savaitės**. Daugeliu atvejų gydytojai skirdavo gamintojo siūlomą **dienos dozę – 1 tab./ 6 kg kūno svorio**.

### Diskusija

Atlikta poregistracinė retrospektyvinė multicentrinė duomenų analizė parodė statistiškai reikšmingą vaikų su RKTU skaičiaus sumažėjimą, kai SET buvo įtraukta į kompleksinį gydymą ir patvirtino anksčiau skelbtus mažesnių pacientų grupių rezultatus. Taip pat buvo statistiškai įrodytas mažesnis šių vaikų antibiotikų vartojimas. Svarbu ir tai, kad RKTU ir antibiotikų vartojimo sumažėjimas buvo stebimas visose amžiaus grupėse.

Palankius rezultatus, pasiektus skiriant preparatą Wobenzym® vaikams su RKTU, galima paaiškinti imunomodulaciniais SET veiksniais. Remiantis eksperimentais, buvo įrodyta: proteinazės, esančios SET preparatuose, padidina fagocitinį ir citolizinį kai kurių imunocitų (mikrofagų, granulocitų, NK ląstelių, T limfocitų) aktyvumą, padidina deguonies radikalų gamybą, indikuoja kai kurių citokinų (TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , IL 6) produkciją ir padidina aktyvųjų autoimuninių T limfocitų slenkstį. Esant nefiziologiniam kai kurių, ypač uždegiminių, citokininų padaugėjimui (pvz.: TGF $\beta$ , TNF $\alpha$ , INF –  $\gamma$ ), šios proteinazės prisideda prie jų paviršiaus mažinimo bei nepalankaus poveikio apribojimo. Tai vyksta kompleksų pagalba, kuriuos sudaro proteinazės (pagrindinė SET dalis) su antiproteinazėmis (daugiausia su  $\alpha$ 2- makroglobulinu). Šie kompleksai pajėgūs negrįžtamai sujungti nefiziologiškai padidėjusį citokininų skaičių, pagreitinti jų irimą bei pašalinimą iš

organizmo. Taip pat aprašyta selektyvi skirtingų ląstelių įtaka (pvz.: CD4, CD44, B7 – 1) kai kurioms paviršinėms adhezinėms molekulėms. Tuo paaiškinamas poveikis daugelio organizmo veiksnių dinamikai. SET esančios proteinazės taip pat įtakoja patogeninių imuninių kompleksų, kurie atlieka pagrindinį vaidmenį imunopatologiniuose procesuose, pašalinimą iš organizmo.

Vienoje naujausių publikacijų buvo pateikta į vidų skiriamo bromelaino, tripsino ir rutozido (**Phlogenzym®**, Mucos Pharma) mišinio įtaka CD4+ limfocitų subpopuliacijai ir INF-  $\gamma$ , esančiuose Pejerio plokštelėse. SET poveikis šiam didžiausiam žmogaus kūne imuniniam audiniui yra šio metodo imunomoduliacinio veikimo įrodymas.