

Možnosti imunomodulační léčby při řešení recidivujících infekcí dýchacích cest

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie Fakultní nemocnice Olomouc

Autor předkládá přehledový článek o možnostech imunomodulační léčby recidivujících infekcí dýchacích cest (RIDC). Zprvu se zaměřuje na definici termínu RIDC a následně na možné imunomodulační postupy v léčbě těchto stavů hlavně se zaměřením na možnosti praktických lékařů. Podrobněji se zabývá bakteriálními imunomodulátory a přípravkem Olimunovac, se kterými má největší klinické zkušenosti a je možno je použít v terénní praxi praktickými lékaři.

Klíčová slova: recidivující infekce, poruchy imunity, léčba.

Options of immunomodulatory therapy in the management of recurrent respiratory infections

The author presents a review article on the options of immunomodulatory therapy of recurrent respiratory infections (RRI). He first focuses on defining the term RRI and, next, on possible immunomodulatory strategies in the management of these conditions, with a particular regard to the options for general practitioners. He deals in detail with bacterial immunomodulators and the drug OLIMUNOVAC that he has most clinical experience with and that can be used in field practice by general practitioners.

Key words: recurrent infections, immune disorder, treatment.

Med. praxi 2013; 10(1): 16–21

Úvod

Infekce dýchacích cest jsou nejčastějšími chorobami, se kterými přicházejí pacienti za svými praktickými lékaři. V dětském věku se jedná o 50 % všech návštěv lékaře. Vede to k časté léčbě antibiotiky (ATB) se všemi jejími důsledky. Osmdesát procent z celkem předepsaných antibiotik je podáváno při léčbě respiračních infekcí – z toho až 50 % zbytečně! (Turnidge J. Brit. Med J, 1998). V literatuře se uvádí, že ve Velké Británii se uskuteční 25 mil. receptů ATB pro infekce dýchacích cest za rok (z toho více jak 25 % je neúčinných. Dochází k nárůstu rezistence na ATB (za posledních 10 let vzrostla rezistence např. kmene *Streptococcus pneumoniae* ze 13 na 64 %). V západní Evropě výrazně narůstá rezistence na makrolidy. Nedostatečná nebo špatně zvolená léčba je rizikem vývoje do chronicity. V současné době si již nedovedeme představit léčbu infekcí bez antibiotik, jejich téměř okamžitý a jednoznačně prokázaný účinek v indikovaných případech je zcela neodiskutovatelný, ale na základě výše uvedených skutečností se ve druhé polovině minulého století výrazně prosazuje i snaha o povzbuzení obranyschopnosti co nejprirozenější cestou, a proto se hledaly a hledají co nejúčinnější formy stimulatorů lidské imunity pomocí přípravků, které se uplatňují v rostlinné a živočišné říši. Ovlivnění vlastní imunity pacientů – imunorestituce, imunorestaurace, imunostimulace se jeví jako vhodná cesta, hlavně u opakovaných či dlouhotrvajících infekcí, u kterých podání antibiotik selhává nebo se objevují jejich nežádoucí účinky.

Kdy hovoříme o recidivujících infekcích dýchacích cest?

Pokud hovoříme o recidivujících infekcích dýchacích cest (RIDC), je vhodné si nejdříve stanovit, co si máme pod tímto termínem představit a následně je potřeba se rozhodnout, zda tyto stavy má řešit praktický lékař nebo specialista.

V literatuře nenajdeme jednotnou definici pro frekvenci či závažnost RIDC. Jedná se o termín, který se vytvoří konsenzuálně a v různých klinických studiích se může odlišovat. V naší zeměpisné poloze musíme rovněž zohlednit hlavně „sezónnost“ výskytu těchto infekcí, které jsou častější na přechodu podzimu a zimy a pak zimy a jara. Proto při každé studii, která se tímto problémem zabývá, je tento stav vždy jednoznačně popsán. V naší poslední tuzemské multicentrické studii při sledování účinnosti bakteriálního lyzátu Olimunovac jsme si stanovili jako zvýšenou četnost respiračních infekcí dětí od 5 do 18 let minimálně 3 ataky infekce v posledních 3 měsících (nebo 4 za posledních 6 měsíců), u dospělých pak 2 ataky za poslední 3 měsíce (nebo 3 za posledních 6 měsíců) vyžadující ATB léčbu anebo klidový režim s absencí ve škole, pracovní neschopností, omezením běžných aktivit či činností. Jako ataku infekce jsme se dohodli považovat stav splňující alespoň 3 následující klinické projevy: náhle vzniklá subfebrilie nebo febrilie, bolesti v krku, zvýraznění rýmy, nově vzniklý kašel, bolesti hlavy, otalgie, chrapot, bolesti kloubů, bolesti svalů s diagnózou faryngitidy, rinofaryngitidy, laryngitidy, tonzilitidy, sinusitidy, otitidy, bronchitidy.

Kdy by měl řešit problém RIDC praktický lékař a kdy specialista?

Při podezření na vrozený imunodeficit – časté infekce již od narození (pneumonie, otitidy, sinusitidy, kožní infekce, vážnější infekce gastrointestinálního traktu, výrazné reakce na očkování) nebo závažnější sekundární imunodeficit (např. stavy po těžších operacích, imunosupresivní či radiační léčbě) s následnou zvýšenou frekvencí a závažností infekcí, je imunologické vyšetření jednoznačně indikováno a imunomodulační léčba je pak vedena dle výsledků tohoto vyšetření a pod dohledem specialisty alergologa/klinického imunologa. Pokud však anamnéza potvrzuje zcela běžnou četnost a závažnost infekcí v dětském věku a dospívání a častější nemocnost se projeví jako zcela nový faktor, není důvod, proč by jej nemohl řešit praktický lékař. V případě potřeby si i praktický lékař může provést nejjednodušší (a nenákladné) základní imunologické vyšetření, které představuje vyšetření krevního obrazu, celkového počtu leukocytů s diferenciálním rozpočtem a vyšetření hladin imunoglobulinů (IgM, A, G, E), protože nejčastější bývají protilátkové imunodeficity. Ale i u těchto stavů je velmi užitečné podrobnou anamnézou osvětlit počátek zhoršení zdravotního stavu s následným rozvojem RIDC. Může to být změna zaměstnání, pracovního kolektivu, dopravy do zaměstnání – v hromadných dopravních prostředcích, změna bydliště, stravovacích návyků, deprese při řešení osobních problémů, podcenění rekonvalescence při doléčení vážnější infekce. Pokud se podaří jednoznačně

odhalit takovou příčinu, je potřeba především řešit tuto příčinu a pak teprve přistupovat k imunomodulační léčbě.

Jaké prostředky imunomodulační léčby může použít praktický lékař?

V současné době se můžeme setkat s nabídkou nepřeberného množství přípravků nebo léčebných postupů, které jsou doporučovány na „zvýšení imunity“. **Je potřeba přísně rozlišovat, zda se jedná o léčiva s ověřenou klinickou účinností (a taková jsou z drtivé většiny vázaná na předpis na recept), nebo zda se jedná jen o potravinové doplňky či potraviny pro zvláštní výživu, u kterých je státními autoritami potvrzena pouze jejich neškodnost, nikoliv účinnost, protože neprošly přísnými kontrolovanými klinickými studiemi k potvrzení této účinnosti.** Neznamená to však, že v některých případech, při správné indikaci a použití by nemohly být užitečné.

Klinicky ověřených přípravků, které jsou vázány na předpis lékaře není mnoho. Když pomineme podávání růstových faktorů pro imunokompetentní buňky, které se provádí jen u přesně definovaných stavů ve specializovaných centrech, používají se k imunosubstituci či imunostimulační léčbě intravenózní nebo subkutánní imunoglobuliny (např. Kiovig, Flebogamma, Octagam, Privigen, Subcuvia, Hizentra), methizoprinol (Isoprinosine) nebo přenosové (transfer) faktory lidské (Immodin)

nebo vepřové (Imunor) a individuálně připravované bakteriální autovakcíny nebo stockvakcíny. Tyto přípravky jsou však vázány na specialisty. Praktický lékař má k dispozici k imunosubstituci či imunostimulaci na předpis vázané intramuskulární nebo subkutánní gamaglobuliny (Igampolia, Subcuvia), a to ještě jen ve speciálních indikacích s limitací preskripce a imunomodulátory bakteriálního původu (Broncho-vaxom, Ribomunyl, Luivac, Stafal).

Všechny ostatní přípravky jsou v lékárnách volně prodeje jako potravinové doplňky (u kterých státní autority garantují pouze jejich neškodnost a vhodnost použití jako potraviny pro zvláštní výživu – nikoliv jako léčiva s prokázaným efektem). Mezi těmito přípravky pro zvláštní výživu jsou některé, u kterých můžeme v literatuře najít observační studie, které potvrzují klinický efekt u RIDC obdobný jako přípravky podobného charakteru vázané na recept (např. Olimunovac, GS Imunostim, Preventan). O některých přípravcích, které se nejčastěji používají se zmíním v dalším textu.

Komerční bakteriální imunomodulátory

V naší klinické praxi má velkou tradici používání bakteriálních imunomodulátorů – dříve označovaných jako bakteriální vakcíny. V současné době je již lokální výroba stockvakcín a autovakcín výrazně redukována značným rozšířením zahraničních perorálních bakteriál-

ních imunomodulátorů (Broncho-Vaxom, Luivac, Ribomunyl), kterým se v současné době snaží konkurovat přípravky, které jsou vyrobené na podobném principu, ale jsou v distribuci jako potravinové doplňky (např. GS Imunostim, Olimunovac) nebo autovakcíny či stockvakcíny vyráběné individuálně mikrobiologickými laboratoři oprávněnými k jejich výrobě.

Jedná se vesměs o bakteriální lyzáty s různým zastoupením těch bakteriálních kmenů, které se nejčastěji podílejí na infekcích dýchacích cest. Bakteriální imunostimulátory jsou většinou podávány perorálně ve formě tablet nebo tobolek a působí tak prostřednictvím imunitního systému trávicího traktu (GALT – Gut Associated Lymphoid Tissue) a následně se uplatňují prostřednictvím společného slizničního imunitního systému (MALT – Mucosal Associated Lymphoid Tissue) v celém organismu. Převážně místně – na sliznicích nosohltanu – se uplatňují pouze GS Imunostim (ve formě pastilek, které se rozpouštějí v ústech) a Ribomunyl, který je ve formě tablet rovněž možno rozpouštět v ústech, dle klasického schématu doporučeného výrobcem. Pokud chceme co nejrychleji aktivovat nespecifické slizniční mechanismy v oblasti nosohltanu (např. produkci slizničního lysozymu), tak jako optimální se jeví rozpuštění v ústech večer před spaním (zatím nepublikovaná studie autora).

Mechanismus účinku bakteriálních imunomodulátorů. Bakteriální antigeny jsou zcela přirozenými zevními antigeny, které působí

Tabulka 1. Přehled přípravků s deklarovanou imunomodulační účinností

Látky mikrobiálního původu	bakteriální lyzáty, ribozomální frakce, individuálně připravované autovakcíny a stockvakcíny, probiotika, Stafal
Látky rostlinného původu	extrakty z echinacey, žen-šenu, česneku, chlorelly, černého bezu, aloe vera, jmelí, jinanu dvoulaločnatého a dalších
Látky živočišného původu	kolostrum, propolis
Látky izolované z hub	glukany
Dialyzované extrakty leukocytů	vepřových, lidských
Biologické polypeptidy	imunoglobuliny, nukleotidy, růstové faktory, cytokiny, interferony, monoklonální protilátky
Syntetické látky	methizoprinol
Enzymy	bromelain, papain, chypsin, chymotrypsin, pankreatin
Antibiotika	makrolidy

Tabulka 2. Komerčně vyráběné bakteriální imunomodulátory

Název přípravku	Charakteristika přípravku	Indikace
Broncho-Vaxom	Lyzáty těl bakterií: Haemophilus infl., Streptococcus pn., Streptococcus pyog., Klebsiella pn., Staphylococcus aur., Streptococcus viridans, Neisseria catarrhalis	Preventivní a léčebné ovlivnění chronických a RIDC
Luivac	Lyzáty těl bakterií: Haemophilus infl., Streptococcus pn., Streptococcus pyog., Klebsiella pn., Staphylococcus aur., Streptococcus mitis, Neisseria catarrhalis	Prevence a léčba chronických a RIDC
Ribomunyl	Směs glykoproteinů bakteriální stěny <i>Klebsiella pneumoniae</i> a směs purifikovaných ribozomů 4 bakteriálních druhů: Klebsiella pn., Streptococcus pn., Streptococcus pyog., Haemophilus infl., vůči kterým byla potvrzena i tvorba specifických protilátek	Prevence a léčba chronických a RIDC a středouší
GS Imunostim	50 mg směsi bakteriálních lyzátů Staphylococcus aur., Streptococcus pn., Escherichia coli + 10 mg vit. C	Prevence a léčba chronických a RIDC
Olimunovac	9 mg substance lyofilizovaných bakteriálních těl Staphylococcus aur., Klebsiella pneumoniae, Propionobacterium acnes	Prevence a léčba chronických a RIDC

na lidský organizmus, jsou rozpoznávány a imunitní systém dovede vůči nim vytvářet obrannou reakci. Rozpoznání mikrobiálních antigenů je založeno na rozpoznání konzervovaných molekulových znaků mikroorganismů (tzv. MAMPs – Microbe Associated Molecular Patterns). Tyto molekulové vzory jsou rozpoznávány lidskými imunitními buňkami pomocí receptorů, které tyto vzory identifikují jako cizorodé (PPR – Pattern Recognition Receptor). Mezi takové receptory patří např. TLR (Toll Like Receptors – receptory z rodiny receptorů skupiny Toll).

V první fázi působí mikrobiální antigeny na slizniční povrch, se kterým přichází do kontaktu (sliznice nosohltanu, střevní sliznice). Zde vyvolává zvýšenou produkci místních nespecifických složek imunity (zvýšená tvorba hlenu, lysozymu, sekrečního IgA, defenzinů) – jsou aktivovány epitelální buňky se všemi důsledky. Pokud antigen proniká slizniční bariérou, je fagocytován podslizničními makrofágy, odstraněn nebo vystaven (exprimován) na těchto antigen-prezentujících buňkách a předkládán dalším imunokompetentním buňkám – lymfocytům T, které vytvářejí další průběh imunitní reakce (vyvolávají vznik výkonných lymfocytů T nebo prostřednictvím aktivace lymfocytů T a B navozují tvorbu specifických protilátek). Tento děj je závislý na mnoha faktorech, a proto reakce na stejný antigen nemusí být vždy stejná. Je hlavně závislá na množství antigenu a na aktuálním stavu imunokompetentních buněk.

Stejným způsobem jako přirozené bakteriální antigeny se uplatňují i bakteriální imunomodulátory, které svým účinkem mohou vyvolat jednak aktivaci nespecifických imunitních mechanismů (viz výše), ale při dlouhodobějším působení mohou vyvolat specifickou imunitní reakci (vznik specifických protilátek nebo specifických cytotoxických lymfocytů). V první fázi podávání (hodiny – dny) se uplatňují především nespecifické mechanismy. Specifické mechanismy se zřejmě uplatňují až při dlouhodobějším působení později (týdny – měsíce). Při kvantitativně velkém antigenním podnětu nebo v případě snížené kapacity imunokompetentních buněk může podání bakteriálních imunomodulátorů vyvolat neodpovídatost – anergii imunokompetentních buněk. Z uvedeného vyplývá, že co se týče nespecifického imunostimulačního účinku, jsou všechny přípravky velmi podobné, takže jejich konkrétní výběr je závislý spíše na vlastních zkušenostech indikujícího lékaře nebo na aktuálních cenových relacích jednotlivých přípravků.

V poslední době se klade značný důraz na doložení účinnosti těchto biologických pre-

parátů hlavně podle zásad medicíny založené na důkazech (EBM – Evidence Based Medicine), protože starší práce se opíraly především o klinické zkušenosti. V posledních deseti letech však i v této oblasti bylo publikováno několik dobře kontrolovaných studií, které poukazují na mechanismus účinku i klinický a ekonomický efekt jejich použití (především u preparátů Broncho-vaxom, Ribomunyl a Luivac).

Olimunovac. To, že účinnost bakteriálních imunomodulátorů je v indikovaných případech velmi dobrá, dokládá i naše poslední observační multicentrická studie, ve které jsme sledovali u 56 pacientů ve věku od 4 do 72 let v 6 centrech (Praha, Hradec Králové, Ústí nad Labem, Plzeň, Olomouc, Havířov) účinek na průběh a četnost častých infekcí (dle kritérií uvedených výše) u přípravku OLIMUNOVAC – imunomodulátor vyráběný podnikem Bioveta a.s. ve spolupráci s pracovišti Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. U pacientů léčených přípravkem OLIMUNOVAC došlo v průběhu sledovaných 6 měsíců (4 měsíce podávání imunomodulace a následně ještě další 2 měsíce po ukončení podávání) k poklesu četnosti infekcí o 62 %, snížení dnů s teplotami nad 37,5 st. o 52 % a se subfebriliemi o 35 %. Počet dnů absencí v zaměstnání či ve škole i počet dnů s omezením běžných aktivit se snížil o 61 %. Nejvýrazněji došlo k poklesu dnů s potřebou ATB léčby – o 74 %. Třiaosmdesát procent pacientů po ukončení sledování považovalo svůj zdravotní stav za zlepšený (6 považovalo svůj zdravotní stav za nezměněný a žádný se necítil zhoršený).

V 6 měsících před zahájením studie bylo u pacientů zaznamenáno 66 atak rinofaryngitidy anebo tracheitidy, 24 atak bronchitidy, 22 angín, 9 sinusitid, 2 otitidy a 1 pneumonie, kdežto ve sledovaném 6měsíčním období léčby a po léčbě byly zaznamenány jen 32x projevy rinofaryngitidy, 4x laryngitida, 4x angína, 5x bronchitida, 2x sinusitida a 1x otitida. Přípravek OLIMUNOVAC prokázal v uvedené studii velmi dobrou snášenlivost a účinnost v léčbě pacientů s častými infekcemi dýchacích cest.

Bakteriální imunomodulátory a antibiotika. Bakteriální imunomodulátory nenahrazují antibiotika, což platí i opačně. Jejich účinek je zcela odlišný. Antibiotika dokáží usmrcovat mikroorganismy nebo zastavovat jejich růst, nástup jejich účinku je velmi rychlý (hodiny – dny). Bakteriální imunomodulátory se uplatňují aktivací přirozených obranných mechanismů pacienta, takže jejich nástup je pozdější a rozvíjí se pomaleji (dny – týdny). Maximální efekt bakteriálních imunomodulátorů můžeme očekávat asi

po 2–3 měsících od jejich nasazení. U chronických či recidivujících infekcí je mnohdy výhodná kombinace imunomodulátorů a antibiotik.

Bakteriální imunomodulátory a autoimunita. Po celou dobu existence bakteriálních imunomodulátorů se vyslovovala obava z možného navození autoimunitní aktivity prostřednictvím jejich imunostimulačního působení. Zvláště v posledních desetiletích, kdy zaznamenáváme významný nárůst autoimunitních onemocnění (hlavně autoimunitní thyroditidy) ve stále mladších věkových skupinách pacientů. Dosud však nebyl publikován jediný případ přímé souvislosti podání bakteriálních imunomodulátorů s vyvoláním autoimunitního onemocnění. Naopak, existuje více experimentálních studií, kdy přidání bakteriálního imunomodulátoru do komplexní léčby experimentálně navozeného autoimunitního onemocnění zlepšilo klinický průběh i laboratorní nálezy autoimunitního zánětu. Obecně však platí, že u aktivního autoimunitního onemocnění, které není dostatečně stabilizované, imunostimulační přípravky nepoužíváme, řešíme nejdříve základní autoimunitní onemocnění a teprve po stabilizaci tohoto onemocnění, když je dostaneme pod léčebnou kontrolu, řešíme problém RIDC, které často zhoršují základní autoimunitní onemocnění.

O bezpečnosti bakteriálních imunomodulátorů svědčí i zkušenost autora tohoto sdělení, který za posledních 25 let mohl pozorovat reakce pacientů po více jak 50 000 baleních předepsaných bakteriálních imunomodulátorů a nezaznamenal rozvoj autoimunitního onemocnění v této souvislosti. O bezpečnosti těchto přípravků svědčí rovněž zkušenosti ze západní Evropy, kde perorální bakteriální imunomodulátory jsou v posledních letech povolovány k přímému prodeji bez vazby předpisu na recept.

Systémová enzymoterapie

Je založená na perorálním podávání různých kombinací proteolytických enzymů rostlinného nebo živočišného původu. Mezi základní účinky patří hlavně antiedémový a edémprotektivní, protizánětlivý, fibrinolytický a trombolýtický a uvádí se i antiinfekční a imunomodulační/ imunonormalizační. Uplatňují se zřejmě několika možnými mechanismy, ale nejpravděpodobnější jsou zřejmě enzymatické účinky na prekurzory a uvolnění aktivních proteinů, dále pak rozklad mediátorů zánětu, imunokomplexů, toxických polymerů a některé další. Neexistuje však zatím dostatek relevantních důkazů pro jejich imunomodulační působení. U chronických zánětů dýchacích cest se však zřejmě mohou

uplatnit svým účinkem na rychlejší odbourávání zánětlivého otoku v dýchacích cestách. Sami jsme pozorovali příznivé výsledky u pacientů s chronickým perzistujícím astmatem, které bylo zhoršováno hlavně infekcemi dýchacích cest. Podání Wobenzymu 15 tbl denně po dobu 3 měsíců zmírňovalo klinické potíže pacientů, zlepšovalo ventilační funkce.

Rostlinné imunomodulátory

Existuje mnoho rostlin, jejichž součástí (kořeny, listy, květy) obsahují látky, které se uplatňují velmi významně antisepticky, virostaticky a bakteriostaticky, imunostimulačně a mnoha dalšími účinky. Jako volně prodejné přípravky, potraviny pro zvláštní výživu, se nabízejí produkty z echinacey, žen-šenu, aloe vera, černého bezu, česneku, čajovníku, jmelí, chlorelly a dalších. Jejich popis, mechanismus jejich účinku na imunitní systém, je mimo rozsah této publikace. Přípravky na trhu jsou vesměs různé kvality s různým obsahem účinných látek a tudíž i s obtížně odhadnutelným efektem.

Typickým příkladem je **Echinacea**. O tom, že zájem o fytoterapii posledních 30 let významně stoupá, svědčí i to, že před 30 lety byly výdaje pacientů za přípravky z echinacey minimální a na začátku našeho tisíciletí – v letech 1995–2000 se pohybovalo množství peněz, které utratili za přípravky z echinacey jen Američani, kolem 365 milionů dolarů ročně a odhaduje se, že v celém západním světě se utratí za echinaceu téměř miliarda dolarů. Zájem pokračuje, je značný a dá se říci, že na celém světě. A to nejen v tom, že echinacea patří mezi nejkupovanější léčivé byliny, ale pokračuje i rozsáhlý výzkum. Jen od roku 2000 do roku 2010 bylo na MEDLINE internetu uveřejněno více než 400 prací přímo věnovaných účinku echinacey nebo ji zmiňujících ve svých souhrnech.

Rostlinné imunomodulátory patří do přírodního léčitelství, jejich účinky jsou velmi dobře známé, ale je málo lékařů či léčitelů, kteří je dokonale znají a umí poradit správnou přípravu a správné složení optimálního extraktu či jiné formy „účinné medicíny“, která by se pozitivně projevila při léčbě či prevenci RIDC. V průměrném množství je však velmi užitečné je používat jako doplňky potravy, protože bezpečnost jejich použití v průměrném a doporučeném množství a formě je vesměs zaručena.

Imunoglukany. Tyto látky patří do skupiny beta-glukanů. Jedná se o biologicky aktivní polysacharidy přírodního původu získávané především z hub. V houbách představují hlavní

součást jejich buněčné stěny. Imunomodulačně se mohou projevovat jako stimulant i jako supresiva. V experimentálních studiích různé hodnotných byly popsány jejich účinky imunomodulační, protiinfekční, protinádorové, antimutagenní, protialergické, regenerační a mnohé další. Na lidský imunitní systém působí prostřednictvím různých receptorů – detekčního receptoru 1, prostřednictvím Toll-like receptorů (hlavně TLR-2, 4, 6), komplementového receptoru 3 (CR3) a některých dalších. V experimentech bylo prokázáno, že beta-glukany jsou efektivní imunomodulátory s širokým potenciálem klinického použití. Indikační kritéria se stále rozšiřují. Bohužel, na trhu se nachází velké množství přípravků prezentovaných jako imunoglukany. Při jejich výběru je potřeba se řídit známými skutečnostmi. Účinnost přípravku je tím vyšší, čím je čistější beta-glukan v přípravku zastoupený. Beta-glukany s větší molekulou mají větší imunomodulační aktivitu. Potíže s přípravou dobře definované molekuly s konstantní účinností v jednotlivých přípravcích je zřejmě důvodem, že tyto přípravky jsou schváleny pouze jako potravinové doplňky a nikoliv jako léčiva s konstantní účinností u definovaných onemocnění.

Imunomodulátory živočišného původu

Bovinní kolostrum. Připravuje se z mléka, které krávy produkují několik (2–5) dnů po porodu. Je bohaté na imunoglobuliny, mateřské lymfocyty, cytokiny a další faktory. Většina přípravků na trhu je k dostání jako polyvalentní koncentrát získaný od stovek krav. Vzhledem k této skutečnosti není možné zabezpečit konstantní složení jednotlivých přípravků a různé šarže se mohou od sebe lišit obsahem imunoglobulinů i ostatních látek. Uvádí se, že kolostrum obsahuje až několik desítek aktivních složek, přičemž z hlediska možnosti ovlivnění imunitního systému jsou nejvýznamnější imunoaktivní faktory (imunoglobuliny, lymfocyty, cytokiny, enzymy typu lysozymu, laktoferinu, laktoperoxidázy, složky komplementu, přenosové faktory a mnohé další včetně celých nebo destruovaných buněk – hlavně leukocytů) a růstové faktory, které jsou potřebné pro růst a vývoj telete. Z toho pohledu je nutno zvážit, zda se jedná o látky, které se mohou (dodané člověku per os) uplatňovat přímo imunostimulační nebo jen jako vysoce hodnotná potrava přinášející důležité složky pro tvorbu vlastních molekul uplatněných v obranyschopnosti lidského organismu. Pokud se neuplatňují přímo v lidském imunitním systému, pak je můžeme

považovat za velmi vhodné „polotovary“ pro výrobu vlastních účinných makromolekul.

Účinek kolostra se uplatňuje především v ochraně při gastrointestinálních infekcích. U respiračních infekcí je jen velmi málo klinicky relevantních studií, které by potvrzovaly jeho efekt. Tolerance přípravků je vesměs velmi dobrá, opatrnost je nutná u pacientů s přecitlivělostí na bílkovinu kravského mléka.

Propolis (včelí tmel). Jedná se o přírodní produkt na bázi pryskyřičných sloučenin a výměšku žláz včel, který se získává včelím sběrem z květů stromů a rostlin. Po částečném natrávení, přidání včelího vosku a dalších přídatných látek je pro včelstva nepostradatelnou tmelicí a dezinfekční látkou v úlechu. Biologickou aktivitu propolisu zajišťují četné významné látky jako jsou především flavonoidy, terpeny, kyselina kávová, kyselina koumarová a jejich estery. Jsou dokumentované účinky antimikrobiální, protivirové, protinádorové. Jako u všech podobných přirozených produktů je však obtížné zajistit konstantnost složení jednotlivých přípravků, která se může významně lišit podle toho v jaké oblasti a z jakých rostlin byl sbírán med, jakým způsobem byl propolis zpracováván (je možno použít mechanicko-chemické přípravy nebo hydroalkoholových extraktů).

Imunoglobuliny

Jedná se o vysoce účinné specifické bílkoviny, které jsou základní součástí imunitního systému. Jsou schopné reagovat s antigenními strukturami – součástmi bakterií, viry, toxiny, které dovedou neutralizovat nebo je připravovat pro další reakce v imunitním systému. Jsou významnou složkou jak slizničního imunitního systému, tak imunitních reakcí ve tkáních a tělesných tekutinách. Jejich podání je indikováno především jako imunostimulace v případech, ve kterých u pacientů nacházíme nedostatečné hladiny gamaglobulinů nebo jejich podtypů vlivem vrozeného deficitu tvorby protilátek (nejčastěji u tzv. CVID – common variable immunodeficiency nebo u dědičných agamaglobulinemií, např. u Brutonovy choroby). U závažných forem vrozených protilátkových imunodeficiit je pak imunostimulační léčba pravidelná a podává se celý život. Přechodně může být použita léčba imunoglobulinů taky u sekundárních protilátkových imunodeficiit (např. při významných ztrátách tělesných tekutin, při obecném nedostatku bílkovin, po dlouhodobě trvajících či recidivujících infekcích). Substituce se provádí prostřednictvím intravenózních či podkožně podávaných gamaglobulinových přípravků

ve specializovaných centrech. U lehčích nebo přechodných forem hypogamaglobulinemii mohou být použity i intramuskulární formy (t. č. na našem trhu jsou přípravky Igamplia nebo Subcuvia – přednostně určen pro subkutánní podání, ale i s možností aplikace intramuskulární), jejichž indikaci a podání může provádět i praktický lékař, ale jen ve speciálních indikacích s limitací preskripce.

Indikacemi k aplikaci intramuskulárních gamaglobulinů bývají i RIDC, i když scházejí kontrolované studie, které by potvrzovaly účinnost tohoto léčebného postupu. Podezření na protilátkový imunodeficit a indikace k aplikaci gamaglobulinů je vždy důvodem k podrobnějšímu imunologickému vyšetření a konzultaci specialisty – alergologa/ klinického imunologa.

Nukleotidy

Jedná se o stavební jednotky nukleových kyselin DNA a RNA, které jsou nezbytné pro tvorbu bílkovin. Jsou tvořeny purinovými a pyrimidinovými bázemi, cukrem (ribózou nebo deoxiribózou) a fosfátovou skupinou. Jsou přítomné v rostlinných i živočišných buňkách, především v jejich jádrech. Vzhledem k tomu, že jsou nezbytnou součástí všech bílkovin, je proto potřebné je chápat jako nejvýznamnější stavební součást při regeneraci buněk v celém těle, včetně imunitního systému. To znamená, že jsou významnými stavebními součástmi při všech regeneračních pochodech, kde dochází k novotvoření a obnově buněk a tkání. Z toho důvodu jsou nukleotidy součástí četných potravin pro zvláštní účely, hlavně v případech malnutrice. Ve vysokém množství jsou v mateřském mléce, v kolostru. U nás jsou na trhu přípravky obsahující jako hlavní součást nukleotidy (různé typy přípravků Preventan) a současně jsou doplněny oligosacharidy, aminokyselinami, vitaminy, extrakty z rostlin – např. echinacey, zinkem apod.

Probiotika

Živé mikrobiální kultury (hlavně bakterie mléčného kvašení rodu *Lactobacillus*, *Bifidobacteriaceae* či některé kvasinky a gram-pozitivní koky) podávané v dostatečném množství mají prospěšné vlastnosti, které mohou zlepšit zdraví člověka. Přirozeně se vyskytují v mléce, některých sýrech, nepasterizované brynze, jogurtech a dalších kvašených výrobcích. Pro zdraví jsou prospěšné jen některé druhy a ty musí splňovat přísná kritéria, aby mohly být deklarovány jako probiotika

a používány jako potraviny pro zvláštní výživu. Jejich účinky jsou především v oblasti gastrointestinálního systému – zmírňují projevy laktóзовé intolerance, snižují hladinu cholesterolu, zvyšují vstřebávání vápníku, zlepšují prokrvení a pohyblivost střev, produkují vitaminy skupiny B a vitamin K, stimulují imunitní systém střeva. Komplexem tohoto působení mohou normalizovat střevní mikroflóru a pozitivně ovlivňovat i celkový imunitní stav lidského organismu. Jednoznačné důkazy pro použití probiotik k léčbě RIDC však dosud nebyly podány.

Homeopatie

Jedná se o léčebnou metodu, která je známa přes 200 let a ve své době, kdy hlavními léčebnými zákroky bylo pouštění žilou, přikládání pijavic a vykuřování, šlo jistě o významný pokrok v přístupu k léčbě. Z pohledu současné vědy však principy homeopatie – jako jsou princip podobnosti (látky, která u zdravého vyvolává určité příznaky, dokáže léčit nemocného s podobnými příznaky, byť vyvolané jinými příčinami, za předpokladu, že jsou k léčbě použity mnohonásobně menší koncentrace) či princip dynamizace (čím vyšší ředění, tím výraznější účinek) založený na ředění a „protřepávání“ ředěné substance – naprosto nepochopitelné a nepřijatelné. Jako pozitivum této léčebné metody je však potřeba docenit celostní přístup k pacientovi – hodnotit jeho zdravotní stav v kontextu celku, nezaměřovat se jen na nemocný orgán či symptom. Takový přístup by však měl mít i lékař klasické medicíny, i když mnohdy z nedostatku času (?) si zjednodušuje léčbu pacienta právě jen na léčbu jednotlivých symptomů onemocnění. Pozitivum homeopatie je rovněž ve využívání léčivých rostlin, i když opět v poněkud jiném přístupu než je to v současné klasické medicíně. Přestože dosud patří homeopatika k nejpoužívanějším alternativním způsobům léčby různých chorob (nutno říci, že hlavně lehčích forem onemocnění a především psychosomatických projevů onemocnění), **výsledky dobře definovaných placebem kontrolovaných studií nepotvrdily statisticky významnější zlepšení, než tomu bylo u placeba.** Z tohoto důvodu svého času Britská královská lékařská společnost zastavila financování kontrolovaných studií s homeopatiky při léčbě alergických onemocnění, protože do té doby exaktně provedené kontrolované studie nepotvrdily účinnost homeopatických přípravků a označila to za zbytečné plýtvání finančními prostředky.

Principy léčby recidivujících infekcí dýchacích cest

Použití imunomodulační léčby není indikováno při běžné četnosti a průběhu infekcí. V zahraničních studiích bylo prokázáno, že např. preventivní podání bakteriálních imunomodulátorů u jinak zdravých osob nevyvolává „zvýšenou obranyschopnost“ a tím menší nemocnost. Bylo prokázáno, že zdravotní i ekonomický přínos nasazení bakteriálního imunomodulátoru můžeme zaznamenat až v případech, kdy u sledovaných pacientů se vyskytnou 3 a více infekcí za rok. Proto před nasazením imunomodulace bychom měli dodržet následující principy řešení:

1. Důsledné vyšetření a léčba základní příčiny onemocnění – cílené nasazení antibiotik, antivirotik, antitymotik dle aktuálního stavu a citlivosti.
2. Pečlivé pátrání po ložiscích infekce (paranasální dutiny, středouší, odontogenní infekce, adenoidní vegetace apod.) a jejich řádná léčba.
3. Řádná rekonvalescence, režimová a stravovací opatření po opatřeních uvedených v bodech 1 a 2.
4. Použití imunostimulačních či imunomodulačních prostředků při nedostatečném úspěchu v předchozích třech bodech.

Závěr

Na základě uvedených skutečností v předloženém předchozím textu bychom mohli shrnout současné poznatky o možnostech imunomodulační léčby u recidivujících infekcí dýchacích cest do následujícího desatera:

1. Nenasazovat ATB léčbu ihned na počátku onemocnění, pokud to není nezbytné nutné. Imunitní systém potřebuje pro optimální rozvinutí všech svých mechanismů určitý čas a antigenní působení infekce je nejintenzivnějším stimulem pro rozvoj imunitní reakce – obranného zánětu a event. i imunologické paměti, která se může uplatnit při dalším setkání s infekcí. Včasné zastavení bakteriální antigenní stimulace ATB léčbou zastaví tyto imunitní pochody, nedojde k jejich plnému rozvinutí.
2. U virových infekcí nenasazovat ATB, s výjimkou dlouhodobého trvání či těžšího průběhu k prevenci sekundární bakteriální infekce. Naopak antivirotika (např. methisoprinol) u častých atak virové infekce je nutno nasazovat ihned na počátku infekce, protože se uplatňují při potlačení replikace-rozmnožování virů, a to se děje právě na počátku

infekce. Indikace k jejich nasazení však patří specialistům.

3. Imunostimulační přípravky volit jen u stavů nedostatečně se rozvíjejícího obranného zánětu – a) preventivně – u pacientů s RIDC na počátku podzimu 1–2 měsíce před vrcholem „infekční sezóny“, nebo při doléčování opakované infekce k prevenci dalších atak, nebo b) na úvod recidivy při dosud plně nerozvinutém obranném zánětu (nejlépe prostřednictvím v ústech se rozpouštěných imunomodulátorů k aktivaci nespecifických místních slizničních imunitních mechanismů).
4. Při častějších (u dospělých více jak 3/rok, u dětí více jak 5/rok) závažnějších infekcích (vyžadujících léčbu ATB, klidový režim, absenci v zaměstnání, škole, významné omezení osobních aktivit) indikovat odborné imunologické vyšetření.
5. Při indikaci imunostimulačních přípravků – potravinových doplňků – volit vždy jen jeden druh a ponechat jej alespoň po dobu 3 měsíců, pak zhodnotit jeho přínos. Nepoužívat několik přípravků stejného ty-

pu najednou pro nemožnost vyhodnocení pozitivního efektu toho kterého přípravku.

6. V průběhu akutní infekce dodržet řádně klidový režim.
7. Po proběhlé infekci dodržet správnou rekonvalescenci.
8. Dbát na pestrou stravu s dostatkem všech živin a vitaminů k optimální regeneraci po infekci. Mít na paměti, že stav infekce má větší nároky na potřebu tekutin, živin, vitaminů.
9. Přiměřeně se oblékat a systematicky se otužovat.
10. Udržovat si pozitivní myšlení. Je potvrzeno, že pozitivní myšlení, dobrá nálada pozitivně působí na imunitní funkce, naopak deprese a dlouhodobý stres působí imunosupresivně.

Literatura

1. Eggenberger K. Les infections des voies respiratoires les plus fréquentes chez l'enfant dans la pratique ambulatoire. *Ars Medici* 1993; 8: 24–30.
2. Geslin P. Beta-lactam antibiotics and multiple resistant pneumococci isolatér in France (1984–1994). *Méd et Hyg* 1995; 53: 2111–2118.
3. Bal L, et al. Chemotherapy for chronic bronchitis controversies. *Presse Med* 1995; 24: 189–194.

4. Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory – současné použití v klinické praxi. *Remedia* 2010; 20(5): 298–304.

5. Bystroň J, Petrů V, Krčmová I, a spol. Účinnost a bezpečnost perorálního bakteriálního imunomodulátoru OLIMUNOVAC u pacientů s častými infekcemi dýchacích cest. *Alergie* 2011; 13(1): 58–65.

6. Jeseňák M, Rennerová Z, Bánovčin P, a kol. Recidivující infekce dýchacích cest a imunomodulácia u dětí. *Mladá fronta*, edice Eskulap 2012.

7. Heřt J. Alternativní medicína a léčitelství. Kritický pohled. www.sysifos.cz/files/Alternativni_medicina_Hert.pdf.

Článek přijat redakcí: 1. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2013

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie FN
Třída Svornosti 14, 779 00 Olomouc
jaromir.bystron@tiscali.cz
