

Imunologie pro praxi – význam imunomodulační terapie

MUDr. Petr Čáp, Ph.D.

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Součástí mnoha onemocnění je zánět. Dochází při něm k mnoha imunitním reakcím, které by měly být usměrněny nebo ovlivněny. Při terapeutické intervenci se používají různé postupy, které lze shrnout pod širší pojem imunomodulační terapie. Imunomodulace je termín, který se používá k vyjádření zásahu do složitých vzájemně různě propojených imunitních dějů. Funkci imunitního systému je možné posílit (stimulovat), nebo potlačit (suprimovat). Vzhledem k tomu, že hranice mezi těmito tendencemi může být neostrá, je výraz imunomodulace vhodnější.

Imunomodulační terapie je velmi rozsáhlé téma. Pro přehlednost je vhodné ji rozdělit na **místní** a **celkovou** (tab. 1), i když toto dělení je nepochybně zatíženo určitou didaktickou licencí. Rovněž tak je vhodné dělit imunomodulaci na **specifickou** a **nespecifickou**. Specifickou imunomodulaci představuje vakcinace (očkování proti infekčním chorobám, alergenová imunoterapie, popřípadě spíše experimentální imunoterapie autoimunitních onemocnění či protinádorové vakcíny). Nespecifická imunomodulace je využívána především u sekundárních poruch buněčné imunity. K tomuto účelu lze použít látky **syntetické**, např. methisoprinol (Iso-prinosine), některé **produkty imunitního systému** získané purifikací nebo technikou rekombinace (transfer faktor, thymové hormony či cytokiny) a **bakteriální imunomodulátory**. Hodnocení jejich účinnosti je především klinické, protože se vyhodnocuje snížení frekvence, délky a závažnosti onemocnění a komplikací. V tomto přehledu se soustředíme na imunomodulaci v užším slova smyslu (vzhledem k vymezenému rozsahu nebudeme pojednávat o imunopresi). Dále je třeba uvést, že přes všechna existující doporučená dávkovací schémata je nutné tento druh léčby vždy individualizovat a správně načasovat. Terapeutická odpověď se může lišit nejen interindividuálně, ale také u téhož jedince, a to na základě nejrůznějších vlivů, které mohou v danou chvíli spolupůsobit. Před zahájením této léčby je velmi důležitý pečlivý anamnestický rozbor, včetně imunologického vyšetření, které stanoví aktuální parametry buněčné a humorální imunity.

Tab. 1. Příklady některých lokálních a systémových imunomodulátorů.

Lokální	Systémové
IRS 19	BioStim
Imudon	Ribomunyl
Stafal	Broncho-vaxom
	Luivac

Tab. 2. Jednotlivé komponenty nejčastěji užívaných bakteriálních imunomodulátorů.

BioStim	proteoglykan <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Ribomunyl	proteoglykan <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Broncho-vaxom	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella ozaenae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria catarrhalis</i>
Luivac	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>

Cílem imunomodulační terapie je příznivý zásah do imunitních dějů. Důvodem intervence bývají onemocnění s nějakou účastí zánětu, ale nejčastěji se v běžné praxi tyto látky ordinují za účelem snížení výskytu a zmírnění závažnosti chorob z nachlazení, respektive respiračních infekcí. Z praktického hlediska jde o to, zabránit častým exacerbacím a protra-hovaným či jinak komplikovaným průběhům onemocnění. K tomuto účelu slouží celá řada prostředků s různými mechanismy účinku. Některé jsou přesně chemicky definované (interferony, imunoglobuliny aj.), jiné nikoliv (bakteriální imunomodulátory). K nejnámějším a nejčastěji používaným patří bakteriální imunomodulátory, látky s komplexním působením na imunitu, za jejichž rozšíření vděčíme letité empirii s bakteriálními vakcínami. Jedná se buď o extrakty z vybraných bakteriálních kmenů, nebo lyzáty (tab. 2).

Mezi bakteriální imunomodulátory řadíme:

- bakteriální vakcíny (směsné, antistafylokokové aj.);
- bakteriální lyzáty (IRS 19, Imudon, Broncho-vaxom, Luivac);
- ribosomové frakce (Ribomunyl);
- proteoglykany (BioStim).

Bakteriální imunomodulátory se vzájemně liší různým způsobem zpracování, zastoupením jednotlivých bakteriálních kmenů i dávkovacími schémata. Princip působení je obdobný. Přesto je dobře, že je na trhu výběr, který umožňuje volit individuálně vhodný přípravek. Mezi přípravky relativně novější, ale již ověřené zkušenostmi patří např. Luivac, u něhož se ve srovnání s jinými bakteriálními imunomodulátory neliší dávka pro děti a pro dospělé v jedné tabletě, je netoxický, má „přátelské“ dávkování (první měsíc 1 tableta denně, druhý měsíc pauza, třetí měsíc opět 1 tableta denně) a je připravován novější technologií zpracování zdrojového materiálu. Neznamená to však, že se jedná o univerzální imunomodulátor.

Mechanismus účinku:

Aplikace bakteriálních imunomodulátorů má za následek zejména aktivaci makrofágů v podslizniční oblasti nosohltanu (IRS19, Imudon aj.) nebo lymfatické tkáni střev (BioStim, Ribomunyl, Broncho-vaxom, Luivac aj.). Podle některých pramenů může docházet i ke zvýšené produkci interleukinu 1 (IL-1), interferonu alfa (IFN-alfa) a k aktivaci přirozených zabíječů (NK-buněk). Na základě zvýšené produkce cytokinů aktivovanými makrofágy může docházet ke stimulaci dalších imunitních mechanismů např. i s účastí T-lymfocytů (zvýšená cytotoxicita) a B-lymfocytů (zvýšená tvorba protilátek). Bakteriální imunomodulátory se uplatňují především stimulací nespecifických mechanismů (aktivací makrofágů, NK-buněk, fagocytózy, a např. i zvýšenou produkcí sekrečního IgA).



Význam bakteriálních imunomodulátorů:

- snížení výskytu recidivujících a protrahovaných zánětů dýchacích cest;
- možné příznivé ovlivnění alergického zánětu (mj. zvýšením produkce IFN-gamma, útlumem tvorby Il-4 aj.);
- příznivý ekonomický dopad.

Možná úskalí imunomodulační terapie:

Za posledních 25 let není v databázi Medline evidována žádná práce, která by přímo prokazovala souvislost mezi podáváním přípravků jako Broncho-vaxom, Luivac, Biostim či Ribomunyl a vývojem onemocnění autoimunitní povahy. Přesto je na místě přiměřená opatrnost. Vzhledem k tomu, že o přesném působení bakteriálních imunomodulátorů není ještě vše úplně známo, u pacientů s autoimunitními onemocněními tyto preparáty nepodáváme. Obecně je však nepochybně tento druh imunomodulace velmi přirozený, neboť lidský organismus je stále obklopen řadou bakteriálních patogenů a úsilí organismu žít v dynamické rovnováze s okolím je trvalé a zcela přirozené. Pro úplnost je na místě zmínit případné nežádoucí účinky, které se v bezpečnostních studiích většinou neliší od placeba, nebo je jejich výskyt velmi nízký. Pokud se nežádoucí účinky ojediněle objeví, jde většinou o nezávažné zažívací obtíže či diskomfort, pruritus nebo urtiku.

Nutnost komplexního přístupu k terapii:

Samotná, byť příznivě působící imunomodulační terapie však mnoho nezmuže, pokud nemocný nebude usilovat o komplex režimových opatření, včetně úpravy teplotně-vlhkostního mikroklimatu, výluky kouření či respektování pravidel rekonvalescence atd. V kontextu těchto opatření je možné uvést i určitou doplňkovou terapii nověji se prosazující v naší terapeutické nabídce k lokálnímu použití, a to ve snaze příznivě působit na parametry sliznic horních cest dýchacích. Jedná se o hypertonický roztok obsahující mořskou vodu, užívaný ve formě nosních sprejů (např. Sinomarin), který napomáhá zvlhčení suché nosní sliznice a může sloužit jako doplňující terapie při léčbě různých chronických rhinosinusopatií. Výhodou je použitelnost i u velmi malých dětí; aplikace do nostril se provádí pomocí jemných systémů rozprašování, které jsou subjektivně přijatelné (na rozdíl od primitivních jogínských laváží nosních průduchů vodou obohacenou nepřesným množ-

stvím kuchyňské soli). Tato mořská voda je obvykle získávána z kontrolovaných, ekologicky i hygienicky nezávadných lokalit, z nekontaminovaných vod vzdálených od břehů a odběry jsou prováděny v určité hloubce. Nejde o pouhý obsah chloridu sodného ve vodě, ale o přítomnost směsi různých solí, jejichž výsledné působení na nosní sliznici je příznivé. Zředěná mořská voda působí protiedémově, snižuje produkci hlenu, a tím zlepšuje nosní průchodnost. Na rozdíl od fyziologického roztoku je tento roztok mírně hypertonický, což napomáhá zmírnění edému a snížení překrvení nosní sliznice. Mnohaletá tradice této doplňkové terapie, navíc prosté rizika nežádoucích účinků, je v přímořských státech (např. ve Francii), i v ČR mají s touto léčebnou možností své pozitivní zkušenosti jak lékaři specialisté (ORL, alergologové), tak i všeobecně orientovaní lékaři.

Závěr

Závěrem je nutno upozornit, že působení imunomodulační terapie u recidivujících respiračních infekcí nelze očekávat bezprostředně, ale přibližně v řádu měsíců. Načasování např. preventivní terapie je vhodné přibližně na přelomu srpna a září, aby se účinku pacient dočkal v nejméně chladném období v roce, tedy přibližně od listopadu do dubna, kdy je i nejvyšší výskyt respiračních infekcí v populaci. Obecně je vhodnější zahájit terapii bakteriálními imunomodulátory až po ukončení rekonvalescence. Infekce sama je silným imunostimulačním podnětem a další bezprostředně aplikovaná stimulace může imunitní systém spíše zatížit, než mu prospět. Doporučení o nutnosti individuálního přístupu není pouhou frází, ale požadavkem, ke kterému je dosti teoretických i praktických důvodů. V neposlední řadě je důležité zmínit

VŠE PRO LÉKAŘE

ALLFORMED

Zásobování zdravotnickými potřebami a materiálem.

Kvalita výrobků, rychlé dodání, široký sortiment, jednoduchý nákup:
e-mailem: fenclova@allformed.cz
telefonem: 233 931 595,
mobilem: 728 739 557,
faxem: 233 931 594

Otevřeno: po – čt 7.00 – 15.45 pá 7.00-14.30
Adresa: 161 08 Praha 6, Karlovarská 814/111
v areálu autosalonu Klokočka

www.allformed.cz

se o potřebě aplikovat imunomodulační terapii v kontextu ostatních opatření, včetně režimových. V poslední době došlo u nás ke značnému rozšíření bakteriálních imunomodulátorů, avšak jejich indikace není vždy adekvátní nebo není správně načasovaná. Mnohdy není z těchto důvodů dosaženo žádoucího terapeutického účinku a léčba je takto znehodnocována. Smyslem tohoto sdělení bylo podat přehled základních principů léčby především bakteriálními imunomodulátory a zdůraznit nutnost při terapii k těmto principům přihlížet.

Literatura

- Bartůňková J. *Imunodeficiencie. Praha: Grada/Avicenum, 2002.*
- Bystroň J. *Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. Alergie 2003;5:284-290.*
- Krejsek J, Kopecký O. *Klinická imunologie. Hradec Králové: Nucleus HK, 2004.*
- *Současné možnosti imunomodulační léčby v praxi (2). Farmakoterapeutické informace 1/2005:1-2.*
- Špičák V, Panzner P. *Alergologie. Praha: Galén, 2004.*