

Složení: *Aconitum napellus* (5CH), *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* (200K), *Asclepias vincetoxicum* (5CH), *Haemophilus influenzae (bacteria inactivata mixta)* (9CH), *Belladonna* (5CH), *Cuprum* (3CH), *Echinacea* (3CH).

Údaje o indikacích jsou doporučením výrobce a nebyly předmětem schvalování v rámci registračního řízení.

Literatura

1. Marrari LA, Terzan L, Chaufferin G. *Anas barbariae* for influenza treatment. *Ann Ist Super Sanita* 2012;48:105-109.
2. Casanova P, Gerard R, Bilan de 3 années d'études randomisées multicentriques *Anas barbariae*/placebo. *Proposta Omeopatica* 1988;6:14-17.
3. Ferley JP, Zmírou D, D'Adhemar D, et al. A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza-like syndromes. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:329-35.
4. Papp R, Schuback G, Beck E, et al. *Anas barbariae* in patients with influenza-like syndromes: a placebo controlled double blind evaluation. *Br Homeopath J* 1998;87:69-76.
5. Colombo M., Rigamonti G., Danza M.L., et al. Comparative evaluation of GUNAPREVAC vs vaccine for the prevention of influenza syndrome in paediatrics – A prospective, multicentric randomized, controlled clinical trial. *Physiological Regulating Medicine* 2007(1):3-10.
6. Supino C. Prevenzione delle infezioni delle alte vie respiratorie in età pediatrica con GUNAPREVAC: studio multicentrico controllato. *La Medicina Biologica* 2002(3):19-23.

GUNAPREVAC

Úvod

Chřipka představuje akutní infekční onemocnění, zapříčiněné virem, který způsobuje každoroční sezónní epidemie. Původce chřipky Myxovirus influenzae patří do virového kmene Orthomyxoviridae. Rozlišují se tři typy chřipkového viru, označované podle antigenity proteinů jádra jako typ A, B a C. Viry typu A, které jsou nejčastější příčinou chřipky, jsou rozděleny do podtypů podle povrchových antigenů hemaglutininu a neuraminidázy. Chřipkové viry, především typu A, jsou charakterizovány velkou antigení variabilitou. Vzájemnou kombinací antigenů nebo kombinací jejich variant vznikají různé genetické mutace. Tyto změny jsou dvojího typu: antigení shift a drift. Antigení shift je radikální změna virového genomu vznikající náhradou jednoho či více segmentů genomu segmenty chřipkových virů z rezervoáru infekce u vodní drůbeže a prasat. Antigení drift je typ mírné antigení odchylky v rámci jednoho podtypu a spočívá v nahrazení omezeného počtu aminokyselinových zbytků v antigeních úsecích hemaglutininu.

Klinické projevy chřipky

Klinicky se chřipka projevuje jako akutní onemocnění s krátkou inkubací několika hodin až tří dnů, k typickým příznakům patří vysoká teplota nad 39°C, zimnice, třesavka, bolest hlavy, svalů a kloubů, suchý dráždivý kašel a pocity vyčerpání. Objektivně je přítomna často faryngitida, někdy konjunktivitida. Průběh onemocnění záleží na stavu organismu pacienta a jeho věku. Většinou odeznívají teploty do tří dnů a další příznaky do týdne, ale u pacientů všech věkových skupin mohou na chřipku navázat závažné komplikace. Příčinou vzniku komplikací je oslabení imunity proběhlým onemocněním a porušená integrita a funkce řasinkového epitelu dýcha-

cích cest. Komplikace mohou být primární (způsobené chřipkovým virem) nebo sekundární, vyvolané bakteriální superinfekcí. K primárním komplikacím patří chřipková pneumonie, jejíž výskyt je charakteristický pro pandemii chřipky. Navazuje na běžnou chřipku, ale rychle se rozvíjí febrilní stav, kašel, dyspnoe a cyanóza. Tato komplikace nereaguje na léčbu antibiotiky ani protichřipkovými antiviroty. U dětí se může vyskytnout otitida či nebezpečný krup, vyžadující někdy i provedení tracheostomie. Sekundární komplikace chřipky jsou obvykle bakteriálního původu, k nejčastějším patogenním agens patří *Haemophilus influenzae*. Nejběžnější sekundární komplikací chřipky je akutní bronchitida, dále může superinfekce způsobit bakteriální pneumonii se závažným průběhem či sinusitidu. Z orgánových poškození patří ke komplikacím chřipky např. myokarditida, perikarditida, myozitida, může se rozvinout i toxický šok. Vzhledem k nebezpečí komplikací je třeba chřipku považovat za potenciálně závažné onemocnění, především u seniorů, ale i mladších pacientů s různými komorbiditami. Léčba a prevence chřipky proto představuje významný zdravotnický problém.

Od chřipky je třeba odlišovat skupinu viróz, označovaných jako chřipkovitá onemocnění (influenza-like illnesses) či nemoci z nachlazení. K jejich příznakům patří faryngitida, rýma, kašel, febrilie, charakteristický je sezónní výskyt (zatímco pro chřipku je typický výskyt epidemický). Pokud jde o patogenní agens, existuje přes 200 antigeně odlišných virů odpovědných za tato onemocnění, např. rinoviry, adenoviry, koronaviry, respiračně-syncytiální (RS) viry, metapneumoviry, parainfluenza viry.

Léčba chřipky

V léčbě chřipky se vedle symptomatické terapie uplatňují také antivirotika, u chřipkovitých viróz je léčba

vysoveně symptomatická. Protože jak při vzniku chřipky, tak skupiny viróz hraje zásadní roli stav imunity, má v prevenci těchto onemocnění významnou roli imunomodulace, např. protichřipková vakcinace, která se doporučuje u starších osob a pacientů se závažnějšími chronickými chorobami. Účinnost vakcín je však omezená (díky antigením změnám chřipkových virů), navíc neovlivňuje výskyt jiných chřipkovitých onemocnění. Proto se stále hledají jiné možnosti imunostimulační prevence včetně předcházení komplikacím chřipky. Na našem trhu je nyní dostupný kombinovaný imunomodulační přípravek, určený jak k prevenci, tak k léčbě chřipky a chřipkovitých onemocnění – GUNAPREVAC (Guna, Itálie).

Charakteristika

GUNAPREVAC je kombinovaný léčivý přípravek s imunomodulačním a sliznice stabilizujícím účinkem, určený k prevenci a léčbě chřipky a některých jejích závažných komplikací, k prevenci a léčbě chřipkovitých onemocnění a dále k potlačení příznaků uvedených chorob. Přípravek se skládá ze dvou skupin složek. V první skupině jsou komponenty zaměřené na stimulaci imunity, v druhé komponenty zaměřené na dlouhodobou stabilizaci slizniční integrity při preventivním podání a kontrolu symptomů onemocnění při léčebné strategii. Látky jsou v přípravku obsaženy v nízkých farmakologických koncentracích, které zajišťují uvedené účinné a bezpečné preventivní a terapeutické účinky.

Stimulace imunity

Do první skupiny patří *Anas barbariae hepatis et cordis extractum*, inaktivované bakterie *Haemophilus influenzae* (směs sérotypů), *Asclepias vincetoxicum* a *Echinacea*. Účinky těchto látek vedou ke stimulaci specifické i nespecifické buněčné imunitní odpovědi, i k následné stimulaci nespecifické humorální imunitní reakce. Složení imunomodulačních

látek zajišťuje přípravku rovnováhu mezi specifickou a nespecifickou buněčnou imunitou, čímž mu propůjčuje vyváženost a bezpečnost výsledné imunostimulační reakce. **Anas barbariae hepatis et cordis extractum** (dále jen *Anas barbariae*) je extrakt z kachních jater a myokardu v koncentraci, která zajišťuje obsah antigenních segmentů virových partiкул. Zdraví jedinci tohoto ptačího druhu jsou rezervoárem chřipkových virů mezi epidemiemi a uvedené tkáně jsou proto nositeli specifických virových antigenů. *Anas barbariae* působí protivirově prostřednictvím stimulace cytotoxických T lymfocytů a NK buněk (natural killers), s následnou cytolýzou buněk napadených virem. Cytotoxické T lymfocyty jsou subpopulací T lymfocytů, reprezentují výkonné buňky specifické imunity. Vznikají z prekurzorů T lymfocytů po rozpoznání imunogenního peptidu v komplexu s antigeny HLA I. třídy, který vznikl nejčastěji z endogenního antigenu pocházejícího z virů infikujících cílovou buňku a po následné aktivaci interleukinem 2. Po kontaktu s cílovou buňkou a aktivaci vyloučí cytotoxický lymfocyt na povrch cílové buňky cytotoxické „perforiny“ a proteolytické enzymy „granzymy“, následkem čehož vnikají do cílové buňky Na^+ ionty a voda a unikají K^+ ionty, což vede k následné lýze infikované buňky. T cytotoxický lymfocyt potřebuje 0,2-2 minuty na počáteční kontakt s virem napadenou buňkou, následně 2-10 minut trvající pevnou adhezí k naprogramování apoptózy pro virem napadenou buňku. Samotný zánik napadené buňky trvá 30 minut až 4 hodiny podle kondice imunitního systému.

Směs sérotypů inaktivované bakterie ***Haemophilus influenzae*** v nízké koncentraci má v přípravku roli specifické ochrany před vznikem komplikací chřipky, způsobených nejčastěji bakteriální superinfekcí. Inaktivovaný agens v nízké koncentraci není patogenní a zároveň si zachovává schopnost stimulovat imunitní systém specifickým a cíleným způsobem prostřednictvím buněčné imunitní odpovědi. Dochází ke stimulaci aktivity Th1 lymfocytů, které reagují na exogenní antigen, zpracovaný buňkou prezentující antigen ve spolupráci s antigeny HLA II. třídy. Prostřednictvím Th1 lymfocytů jsou dále stimulovány makrofágy, NK buňky a cytotoxické T lymfocyty, čímž se posiluje protibakteriální imunita, která chrání před vznikem bakteriálních komplikací chřipky.

Asclepias vincetoxicum je extrakt z léčivé rostliny toly lékařské s obsahem glykosidu vincetoxinu. Je v přípravku přítomen v nízké koncentraci, ve které je tradičně používán k povzbuzení nespecifické buněčné imuni-



ty, zvláště protivirové. Mechanismem účinku této složky je stimulace vrozené imunity prostřednictvím makrofágů s následnou produkcí silně protivirově působícího cytokinu interferonu-gamma, který přispívá k inhibici syntézy virové RNA a brání tak replikaci virů.

Echinacea v nízké koncentraci se vyznačuje jak imunostimulačními, tak symptomatickými účinky. Nespecifickou imunitu posilují tři synergicky působící složky rostliny: alkylamidy stimulují makrofágy, neboli profesionální fagocyty (první linie obrany proti bakteriím a virům), polysacharidy stimulují produkci imunoglobulinů (působí jako stabilizátor slizniční imunity) a fenolické substance se vyznačují antivirovou aktivitou. Zároveň má Echinacea účinek protizánětlivý a antiseptický.

Sliznici stabilizující účinek

Druhou skupinu komponent přípravku tvoří látky, které mají různé prospěšné účinky na organismus v závislosti na fázi onemocnění, v které jsou podány. Podávání těchto látek v období před očekávanou chřipkovou infekcí vede ke „**sliznici stabilizujícímu efektu**“. Tato optimalizace stavu sliznic snižuje riziko rozvoje infekce dýchacích cest. Při léčebném podávání ve fázi již probíhajícího onemocnění pak tyto látky ovlivňují především symptomy chřipky a chřipkovitých onemocnění (typ účinku je v přímé závislosti na frekvenci dávkování – preventivní dávkování vede ke stabilizaci slizniční integrity, léčebné podání pak ke snížení symptomatologie).

Cuprum má významnou roli ve funkčnosti dvou důležitých enzymů (je nezbytnou sou-

PREVENCE	IMUNITA		SLIZNICI STABILIZUJÍCÍ EFEKT
	NESPECIFICKÁ	SPECIFICKÁ	
Anas barbariae		ANO	
Haemophilus influenzae		ANO	
Asclepias vincetoxicum	ANO		
Echinacea	ANO		
Cuprum			PODPORA ENZYMATICKÉ AKTIVITY
Belladonna			ANTIEMATOMÁZNÍ EFEKT
Aconitum napellus			PODPORA TVORBY ATP

tabulka č.1

LÉČBA	IMUNITA		SYMPTOMATICKÁ LÉČBA POTLAČENÍ
	NESPECIFICKÁ	SPECIFICKÁ	
Anas barbariae		ANO	
Haemophilus influenzae		ANO	
Asclepias vincetoxicum	ANO		
Echinacea	ANO		
Cuprum			MYALGIE
Belladonna			SPASMŮ
Aconitum napellus			MYALGIE, HOREČKY, NEURALGIE

tabulka č.2

částí jejich molekuly): cytochromoxidázy, která je složkou dýchacího řetězce mitochondrií a umožňuje tím fyziologickou funkci buněk (včetně imunitních a slizničních), a superoxidodismutázy – enzymu ochraňujícího sliznice a další struktury před oxidačním stresem (kterým jsou tkáně při zánětlivých onemocněních vždy

poškozovány, což zvyšuje jejich náchylnost k superinfekci). Měď se svými významnými účinky řadí do skupiny látek, které významně chrání buňky před oxidativním stresem, což se projevuje na sliznicích stabilizujícím efektem na slizniční integritu. Cuprum se využívá tradičně v léčebné strategii v nízké koncentraci proti myalgiím, charakteristickým pro chřipku.

Látky obsažené v **Belladonně** se vyznačují parasympatolytickým efektem, působí preventivně v nízké koncentraci jako účinné dekongescens sliznic. Přispívají tak k potlačení patologických změn v zánětlivě změněných sliznicích a plní svůj úkol v podpoře slizniční integrity, čímž též napomáhají k jejich ochraně před superinfekcí. V léčebné strategii akutní ataky chřipky se využívá jejího spasmolytického vlivu na hladké svalstvo dýchacích cest, především bronchospasmolytického účinku.

Aconitum napellus je zdrojem alkaloidu akonitinu a dalších látek, jako například cis-akonitátu. Cis-akonitát vstupuje jako slabá kyselina do Krebsova cyklu, důležitého procesu, produkujícího životně důležitý

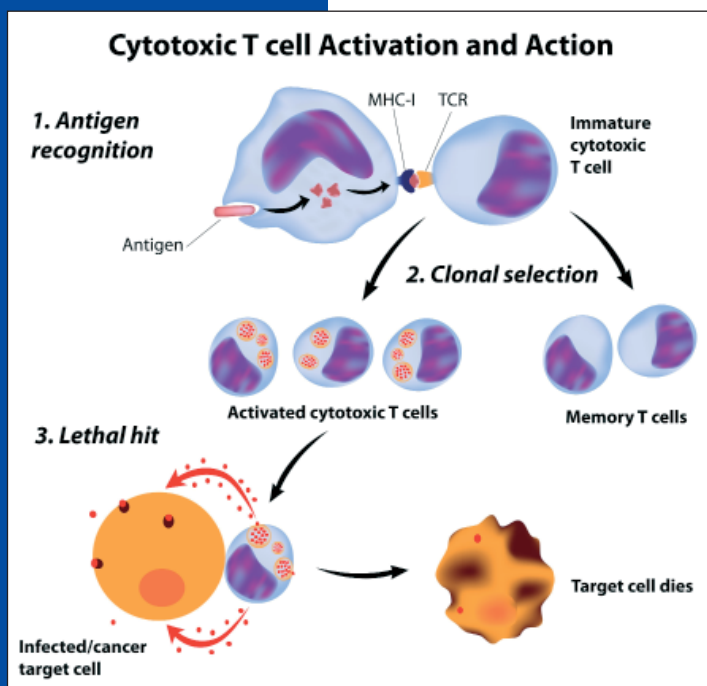
zdroj energie ve formě adenosintrifosfátu (ATP). Organismus následně získává energii z ATP rozkladem fosfátových vazeb. Optimalizace a podpora tvorby energie pro další buněčné procesy napomáhá fyziologické slizniční integritě. Aconitum svým farmakologickým vlivem na napěťové kanály svalových a nervových vláken působí v nízké koncentraci mechanismem slabého anestetika, výsledkem je tradičně využívaný účinek analgetický (což se využívá u myalgií, charakteristických pro chřipku), má i antipyretický účinek.

Obsahové látky této druhé skupiny (Cuprum, Belladonna, Aconitum napellus) mají své zastoupení jak v preventivním podávání, tak i v akutní fázi onemocnění. Při preventivním podávání se projevuje jejich „sliznici stabilizující efekt“. K tomuto stabilizujícímu efektu přispívá i fakt, že cytotoxické T lymfocyty tvoří 80% všech intraepiteliálních lymfocytů, které se nacházejí mezi epiteliálními buňkami sliznice. Je prokázáno, že tyto cytotoxické T lymfocyty se účastní obrany proti virovým infekcím, procesů hojení ran a navozují periferní imunologickou toleranci, čímž přispívají k účinku Cuprum, Belladonna a Aconitum. V **akutní fázi** tyto účinné látky pak potlačují symptomy chřipky. První zmíněný efekt nastává při podávání jedenkrát týdně (tabulka 1), pro potlačení symptomatologie je nutné častější podávání - každých 6-8 hodin až do odeznění příznaků (tabulka 2).

Synergie s vakcínací

Přípravek GUNAPREVAC tím, že stimuluje primárně specifickou a nespécifickou buněčnou imunitní odpověď (T cytotoxické a pomocné lymfocyty, NK buňky, makrofágy) s následnou cytolýzou infikovaných buněk, působí nezávisle na antigenní proměnlivosti chřipkového viru. Liší se svým mechanismem účinku od protichřipkových vakcín, které účinkují na bázi protilátkové imunitní odpovědi (hlavně vlivem na stimulaci Th2 lymfocytů), jež se vyznačuje specifičností a pamětí, čímž je dáno určité omezení účinnosti vakcín. Z tohoto hlediska je

Mechanismus působení T cytotoxických lymfocytů



přípravek GUNAPREVAC vhodný nejen pro samostatnou aplikaci, ale i jako vhodný doplněk protichřipkové vakcinace. V klinické studii bylo prokázáno, že používání přípravku v kombinaci s chřipkovou vakcínou zvyšuje (v porovnání s pouhou vakcínou) protichřipkovou profylaxi.

Klinické studie

Z řady klinických studií zaměřených na imunostimulační složky přípravku uvedme alespoň jako příklad tři dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie účinnosti *Anas barbariae* v léčbě chřipky a chřipkovitých onemocnění, které byly shrnuty v přehledovém článku z roku 2012.¹ Do první ze studií² bylo zahrnuto celkem 300 pacientů. Výsledky ukázaly, že u pacientů léčených *Anas barbariae* došlo k významně rychlejšímu poklesu teploty a nižšímu výskytu zimnice a myalgií než ve skupině placebo. V druhé ze studií,³ do které bylo zařazeno 478 pacientů, došlo v průběhu 48 hodin léčby k ústupu příznaků u významně většího počtu nemocných léčených *Anas barbariae* než ve skupině placebo; zvláště výrazné byly tyto výsledky u mladších pacientů (12-29 let) a u pacientů s lehčím a středně těžkým průběhem onemocnění. Obdobně vyzněla i třetí z těchto studií⁴ (372 pacientů), v které bylo prokázáno významně výraznější snížení příznakového skóre ve skupině léčené *Anas barbariae* oproti skupině placebo. Všechny tři studie se zaměřovaly na využití *Anas barbariae* v akutní fázi onemocnění, preventivní imunomodulační efekt nebyl v těchto studiích u *Anas barbariae* sledován.

Dále byly provedeny dvě studie s přípravkem GUNAPREVAC. Klinické studie s tímto přípravkem byly zaměřeny na prevenci a snížení výskytu onemocnění ve srovnání s jinými preventivními přístupy. V prospektivní multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studii⁵ byla porovnáována preventivní účinnost tohoto přípravku a protichřipkové vakcíny a kombinace obou postupů v prevenci chřipkovitých onemocnění. 176 dětí bylo randomizováno na skupinu, v které byla podána chřipková vakcína, skupinu, v které byl podáván 8 týdnů GUNAPREVAC, skupinu, v které byly kombinovány oba postupy a skupinu placebo. Výsledky ukázaly, že vakcinace i aplikace přípravku chrání preventivně před chřipkovitým onemocněním ve srovnatelné míře, přičemž jednotlivým konkrétním formám postižení (např. rinitidě, faryngitidě)

brání v míře odlišné a jeví se z tohoto hlediska jako komplementární. Nejúčinnější byla kombinace obou postupů, studie prokázala jejich komplementaritu. V další kontrolované multicentrické studii⁶ byla porovnáována preventivní účinnost tohoto přípravku v prevenci infekcí horních cest dýchacích s bakteriálními lyzáty u 292 dětí v průběhu 165denního sledování. Výsledky ukázaly, že ve skupině, ve které byl preventivně podáván GUNAPREVAC, onemocnělo 38% dětí, zatímco po podávání bakteriálního lyzátu onemocnělo 50% dětí. GUNAPREVAC přípravek se jevil z tohoto hlediska jako účinnější.

Klinické studie potvrdily účinnost, a tím i využití přípravku GUNAPREVAC nejen v akutní fázi chřipky a chřipkovitých onemocnění, kdy přípravek působí pozitivně na imunitní systém a potlačuje symptomy onemocnění, ale hlavně v rámci prevence, kdy díky vhodné modulaci imunitního systému doplněné podpurným „sliznici stabilizujícím efektem“ snižuje riziko vzniku chřipky a chřipkovitých onemocnění a brání vzniku komplikací v podobě bakteriální superinfekce.

Indikace

Prevence a léčba chřipky a nemoci z nachlazení.

Kontraindikace

Přecitlivělost na látky obsažené v přípravku.

Nežádoucí účinky a významné interakce

Nejsou známy.

Těhotenství a laktace

Používání v průběhu gravidity a kojení se vzhledem k nedostatku zkušeností nedoporučuje.

Dávkování

Prevence: 1 dóza pelet týdně,

Léčba: od prvních příznaků užít 1 dózu co možná nejdříve a následně užívat 1 dózu 3x denně po dobu 3 dnů. Celý obsah jedné dózy

nechat rozpustit pod jazykem. U dětí mladších 2 let lze přípravek podávat po konzultaci s pediatrem.

Balení

6 dóz pelet.

Výrobce

Guna, Via Palmanova 69, Milano, Itálie

Poznámka

Statut přípravku: humánní homeopatický přípravek (dle paragrafu 8, odst. 3 Zákona o léčivech č. 378/2007 Sb.). Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Profil vypracovala odborná redakce Edukafarm.

Účinné látky přípravku jsou vyjádřeny formou homeopatických ředění; ve vyjádření hmotnostním zlomkem či molaritou se jedná o koncentrace účinných látek srovnatelné (3CH) či nižší (5CH – 200K) než obvykle používané dávky farmakologické, tzv. dávky fyziologické. Působení těchto koncentrací je odbornou veřejností považováno primárně za farmakologické na základě působení chemického principu, dále se uplatňují účinky bio-fyzikální charakteristické pro principy molekulární biologie využívající poznatky kvantové fyziky a supramolekulárních systémů. Farmaceutická disciplína, která zohledňuje jak chemické, tak i fyzikální formy působení účinných látek, se nazývá nanofarmakologie a popisuje účinnost látek převážně u chronických forem onemocnění, vyznačující se významnou bezpečností při dlouhodobém podávání. Nanofarmakologie nabízí bezpečné používání látek v koncentracích fyziologických, s absencí nežádoucích účinků, čímž se stává vhodným doplněním současných terapeutických postupů, které jsou z dlouhodobého hlediska limitovány nežádoucími účinky účinných látek ve vysokých farmakologických dávkách (gramy-miligramy).

