Aktualizace možnosti

přírodní imunomodulační léčby v pediatrii

Běžná respirační onemocnění k dětskému věku nevyhnutelně patří. V současné době se však stále častěji u dětí setkáváme s nespecificky oslabenými imunitními reakcemi dětí, jejichž výsledkem je evidentně zvýšená náchylnost k respiračním infekcím.

Maturace imunitního systému si vyžaduje nasazení „v plné zbroji", která ve spojení s ostatními zátěžovými prvky (kolektiv, životní prostředí, stres) vede ke zvýšené nemocnosti dětí oproti dospělým. Do jisté míry jsou tak běžné dětské nemoci fyziologickým projevem a není potřeba je obzvlášť řešit.

Pozornost je však třeba běžným dětským nemocem věnovat v případě, že „fyziologickou" nemocnost překročí. V klinické praxi se nejčastěji využívá definice italské pediatrické skupiny (Gruppo di Studio di Immunologia della Societá Italiana di Pediatria, 1988), která definuje míru „nefyziologické" nemocnosti jako:

- ≥ 6 infekcí dýchacích cest za rok
- ≥ 1 infekce měsíčně v období říjen–únor
- ≥ 3 infekce dolních dýchacích cest za rok

Překročení těchto frekvencí je známkou narušené funkce imunitního systému. Ve většině případů však není možné současnými diagnostickými metodami zjistit ve funkčních schopnostech žádnou významnou odchylku (to však neznamená, že by imunologické vyšetření nemělo žádný význam –– je potřebné vyloučit skryté, potenciálně závažné imunodeficience). Jednou z často využívaných terapeutických možností je pak aplikace imunomodulační léčby. Pro její aplikaci neexistují jednoznačná doporučení, a je tak potřebné řídit se jak vlastním klinickým úsudkem, tak zkušenostmi a publikovanými informacemi. U dětí jsou pak často v počátečních stadiích upřednostňovány postupy přírodní imunomodulace, které více respektují vyvíjející se imunitní systém. Přinášíme přehled nejběžnějších možností.

Bakteriální imunomodulátory

Zkušenosti s bakteriálními lyzáty jsou publikovány v posledních přibližně 30 letech. S ohledem na prevenci respiračních infekcí se dají považovat za nejpřirozenější imunomodulátory, protože představují typické PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns – molekulární vzory asociované s patogenem), struktury odvozené od nejčastějších původů těchto infekcí. Při podávání perorální cestou se zpočátku uplatňuje hlavně nespecifická aktivace imunitní odpovědi, která v pozdějším období (řádově v týdnech) může být doplněna i o specifickou imunitní odpověď. Slizniční aplikací je prokazována v některých studiích i indukce specifických protilátek zejména třídy IgA vůči mikroorganismům obsaženým v lyzátech. Toto „systémové" působení však může být dalším faktorem naznačujícím výše uvedenou souvislost s rizikem autoimunitních onemocnění.

Obecně jsou bakteriální lyzáty považovány za dobře tolerované, ale v odborné literatuře jsou uváděny některé možné komplikace jejich podávání. Za nejzávažnější vedlejší účinek podávání bakteriálních imunomodulátorů je považována možnost vyvolání autoimunitní aktivity. Tyto obavy jsou založeny na experimentálních dokladech, že některé součásti bakteriálních těl mohou in vitro aktivovat autoimunitní buněčné klony. Řada autorů poukazuje na vliv bakteriálních superantigenů na vznik autoimunitních lymfocytů T. Bystroň, jenž ve svém přehledu účinnosti a bezpečnosti bakteriálních imunomodulátorů shrnuje výše uvedenou literaturu k možným komplikacím léčby těmito látkami, uvádí, že jde o potenciální nebezpečí, které v dostupných studiích nebylo dokumentováno. Připomíná, že si je však třeba uvědomit aktivační potenciál bakteriálních imunomodulátorů a nikdy je nepodávat při jakýchkoliv náznacích možné autoimunitní aktivity. Nelze podle něj nikdy vyloučit riziko vzniku autoimunitních chorob po dlouhodobém a zejména opakovaném užití těchto látek. Zřejmě neexistuje žádná dlouhodobá studie zabývající se výskytem autoimunitních onemocnění u osob, jimž byly podávány přípravky tohoto typu.

Při používání je proto doporučována opatrnost a rozhodně nejsou vhodné pro plošné používání „na posílení imunity". Je proto zajímavé, že v poslední době se bakteriální lyzáty stále častěji objevují i ve formě doplňků stravy, které nevyžadují klinickou dokumentaci.

Bioaktivní polysacharidy (beta-glukany)

Beta-glukany patří mezi přírodní biologicky aktivní polysacharidy, jejichž imunomodulační vlastnosti jsou založeny na podobném principu jako bakteriální lyzáty – jde opět o typické PAMP rozpoznávané nejstaršími složkami nespecifické imunity. Tvoří charakteristickou stavební složku houbových pletiv, jejichž účinky jsou známé především v tradiční východní medicíně. K nejprozkoumanějším imunostimulačně působícím houbám patří např. *Lentinus edodes* (šiitake) a Schizophyllum com*mu-*

EDUKAFARM farmi news LA RIVISTA DEL FARMACISTA PER IL FARMACISTA

ne a *Pleurotus ostreatus* (hlíva ústřičná). Molekulární biologie ukázala, že jejich účinky jsou založeny právě na těchto tříhelixových vláknitých strukturách s postranními beta-1,6 glykosidovými řetězci.

Přednost se v současné době dává purifikovaným beta-glukanům, a to nejen kvůli lepší možnosti standardizace, ale hlavně z důvodů lepší účinnosti a bezpečnosti: uvolněním z matrix houbového pletiva dochází k obnažení „molekulárního vzoru", který je pak lépe dostupný kompetentním buňkách. Purifikací dochází též k odstranění nežádoucích příměsí, jež mohou mít nežádoucí vlastnosti (např. hrubá tkáň hlívy ústřičné může obsahovat např. 1–2 hmotnostní procenta lovastatinu). Přípravky s purifikovaným (1,3/1,6) beta-glukanem jsou tak např. americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) řazeny do kategorie látek obecně považovaných za bezpečné (GRAS, Substances Generally Recognized as Safe).

Intenzita imunomodulačního účinku beta-glukanů je závislá na konkrétní struktuře (velikost molekuly, rozsah větvení) i stupni purifikace, které jsou specifické pro jednotlivé zdroje i konkrétního výrobce. Z tohoto pohledu lze upozornit zejména na komplex biologicky aktivních polysacharidů s názvem imunoglukan, který díky patentovanému postupu purifikace dosahuje v praxi velmi významné imunomodulační účinky. Z hlediska klinické dokumentace představuje mezi doplňky stravy světlou výjimku, protože jeho účinnost je dokumentována řadou humánních klinických studií publikovaných v renomovaných zahraničních časopisech, a to včetně pediatrické oblasti.

Probiotika

Současná odborná literatura o probioticích přinesla jednoznačné důkazy o imunomodulačních účincích symbiotických mikroorganismů v tlustém střevu. Probiotika jako původně cizorodé mikroorganismy vstupují do intenzivních vzájemných kontaktů se střevním imunitním systémem a mají typický imunomodulační účinek: mohou normalizovat nedostatečnou i nadměrnou imunitní odpověď. Imunomodulační aktivitu probiotik charakterizuje několik mechanismů:

- Stimulace mechanismů přirozené imunity, tvorby sekrečního IgA a místní imunitní odpovědi.
- Udržování neatopického fenotypu stimulací tvorby Th1 lymfocytů a fyziologické rovnováhy mezi Th1 a Th2 lymfocyty.
- Snížení neregulovaného zánětu v GIT a přecitlivělosti na potravinové alergeny prostřednictvím zvýšené tvorby regulačních subpopulací pomocných T lymfocytů.

Slibné výsledky byly zjištěny při použití probiotik u autoimunitních onemocnění: idiopatických střevních zánětů, ulcerózní kolitidy, atopické dermatitidy i jako prevence alergií. O oblasti existujících imunodeficiencí existuje několik studií, které dokumentují preventivní účinek podávání probiotik na incidenci sezónních respiračních onemocnění u dětí. Vzhledem k velmi dobré bezpečnosti a suspektnímu narušení střevní mikroflóry u často nemocných dětí (častá antibiotika) je proto lze jednoznačně doporučit.

Echinacea sp.

Extrakty z rostlin rodu *Echinacea sp.* patří k nejpoužívanějším bylinným doplňkům stravy vůbec. Obsahují komplex různých látek s imunomodulačním působením – fenolické látky: deriváty kyseliny kávové, lipidové frakce: alkylamidy, heteropolysacharidy: beta-1,3, resp. 1,6 glukany. Imunostimulace je vyvolána komplexním mechanismem zahrnujícím aktivaci makrofágů, stimulaci fagocytózy, stimulaci fibroblastů, zvýšení buněčné respirace a zvýšení mobility leukocytů.

Vzhledem k rozšířenosti užití potvrzuje účinnost extraktů *Echinacea sp.* při prevenci běžných respiračních onemocnění několik rozsáhlých metaanalýz a přehledových prací. Všechny práce však narážejí na neexistující závaznou jednotnou metodiku standardizace obsahů extraktů, což vede k nemožnosti vzájemného porovnání.

Při užívání je potřeba věnovat pozornost možným alergickým reakcím (nejčastěji kopřivka, ale i závažnější alergické projevy), které jsou spojovány se zkříženou alergickou reakcí na ostatní rostliny čeledi *Asteraceae.* Obecně se nedoporučuje užívání extraktů *Echinacea sp.* delší než 8 týdnů, protože obsažené pyrrolidinové alkaloidy bývaly podezřívány z hepatotoxických účinků. Jejich obsah je však relativně nízký a ve své struktuře neobsahují nenasycený necinový kruh. Opatrnost je však vhodná zejména při kombinaci s jinými potenciálně hepatotoxickými léčivy (nejčastěji např. paracetamol). Pokud jde o nežádoucí účinky, může se vyskytnout hepatitida, hypersenzitivní reakce, nevolnost, svědění, erytrém, exanthém, trombotická trombocytopenická purpura.

Vzhledem k výše uvedeným aspektům nežádoucích účinků a riziku lékových interakcí se v této oblasti doporučují pouze léčivé přípravky, jejichž uznaná účinnost a přijatelná bezpečnost je deklarována registrační autoritou – SÚKL.

Nukleotidy

Při intenzivní aktivaci imunitního systému stoupají požadavky leukocytů na nukleotidy. Protože leukocyty mají omezenou schopnost syntézy de novo, jsou odkázány zejména na vychytávání cirkulujících nukleotidů syntetizovaných v játrech. Příznivý efekt suplementace nukleotidů na imunitní systém se potvrdil zejména u kojenců na náhradní mléčné výživě nebo při parenterální výživě dospělých. Průměrný denní příjem dietárních nukleotidů (dNT) představuje u dospělého přibližně 1–2 g. U kojenců by měl denní příjem odpovídat 160 mg/kg tělesné hmotnosti. Při běžném stravování se však nedostatek nukleotidů téměř nevyskytuje a v kojeneckých formulích je jejich obsah regulován na úrovni Evropské unie.

V České republice jsou na základě zkušeností oblíbené deriváty odvozené z hovězí krve, obsahující kombinaci nukleotidů, aminokyselin a oligopeptidů. Přesné složení přípravku však není zřejmé a mnoho není známo ani o mechanismu účinku. Ve dvou klinických studiích výrobce bylo zaznamenáno zvýšení hladiny sekrečního IgA ve slinách,

PharmDr. Vladimír Végh,
PharmDr. Lucie Kotlářová,
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

inzerce

doplňky stravy

www.inpharm.cz

vztah k nemocnosti však nebyl sledován. Žádné další relevantní literární zdroje se nepodařilo nalézt.

Systémová enzymoterapie

Systémová enzymoterapie (SET) je založena na perorální aplikaci proteolytických enzymů, které dokážou vstupovat neporušené do systémové cirkulace. V systémové cirkulaci jsou chráněny vazbou na specifické antiproteázy, přičemž si zachovávají proteolytickou aktivitu. Štěpí porušenou buněčnou hmotu a urychlují vstřebávání hematomů a otoků, částečný fibrinolytický a trombolytický účinek zlepšuje stav kapilár. Výsledkem je rychlejší odbourávání imunokomplexů, modulace tvorby cytokinů a interference s adhezivními molekulami.

Podle empirických zkušeností SET ovlivňuje zejména zánětlivé procesy, indikací k podávání jsou proto různé akutní i chronické záněty, otoky a hojení ran. Zkušenosti s preventivním podáváním u opakovaných respiračních infekcí a otitid pocházejí z retrospektivní multicentrické studie vykonané v našich podmínkách u dětí.

Kolostrum

Mateřské mléko nezastává pouze nutriční funkci, ale podílí se významným způsobem na zabezpečení funkčnosti nezralého imunitního systému a organismus savců je tak připraven na příjem těchto složek perorální cestou. Mezi nejvýznamnější imunomodulační složky mateřského mléka patří zejména kolostrum a laktoferin.

Kolostrum obsahuje velké množství imunoglobulinů, cytokinů a antibakteriálních látek. Existuje několik klinických studií, řada pozorování a kazuistik, které skutečně dokazují příznivé působení zejména u střevních infekcí. Klinická dokumentace u nejčastějších respiračních infekcí je však slabá.

Vitamin C

Vitamin C je tradičně doporučován jako podpora při nachlazení a jiných infekcích. Odpověď na otázku, zda v těchto indikacích vitamin C skutečně posiluje imunitu, není jednoznačná. V metaanalýze 30 studií (celkový počet pacientů 11 350) bylo při preventivním podání 200 mg vitaminu C (a více) riziko onemocnění sníženo jen nepatrně (RR:0,96). Terapeutický efekt vitaminu C po vzniku symptomů onemocnění nebyl v této velké metaanalýze prokázán. Významný efekt byl deklarován pouze u osob vystavených vyšší fyzické zátěži (maratonští běžci, lyžaři, vojáci v subarktických oblastech) – zde riziko onemocnění pokleslo na polovinu (RR:0,5). Děti bohužel v této studii nebyly zahrnuty.

Rakytník

Rakytníku řešetlákovému je přisuzována řada pozitivních účinků na organismus, pro které byl údajně použit i jako ochrana proti kosmickému a ionizačnímu záření u kosmonautů. Využíván je především díky vysokému obsahu vitamínu C, obsahu flavonoidů, taninu, vitaminu E a A. Popisuje se jeho vliv na podporu imunitního systému a protizánětlivá aktivita, opět však zejména z hlediska tradičního léčitelství.

Propolis

Propolis je látka vzniklá zpracováním rostlinných pryskyřic z pupenů a mladých lístků včelami. Ty jej využívají nejen jako těsnicí prostředek do pláství, ale též k zabránění šíření infekcí rodin. Použití v medicíně vychází především z tradic lidového léčitelství. Převážnou složku představují obvykle flavonoidy, kterým je přisuzován protizánětlivý efekt (diskutováno je např. zvýšení aktivity makrofágů či NK buněk nebo stimulace tvorby protilátek), protialergický a antioxidační účinek. V propolisu lze nalézt řadu dalších organických kyselin a jejich derivátů.

Použití propolisu omezuje přítomnost různých pylových a včelích alergenů – riziko alergické reakce je i v běžné populaci relativně vysoké.

Česnek

Česnek paří mezi látky s imunomodulačním a antimikrobním účinkem. Jeho rozšíření do oblasti pediatrie je však do určité míry omezeno rizikem nežádoucích účinků dlouhodobě podávaného česneku, mezi něž patří antikoagulační působení, které může vyústit v krvácení, dále bronchiální astma, bolesti hlavy a dráždění sliznic. Důležitá je též možnost lékových interakcí, jež nejsou u dětí uspokojivě popsané.

Nanofarmakologická a subfarmakologická léčiva

Na základě zejména empirických zkušeností se i v praxi terénních pediatrů používají homeopatické léčebné postupy. V případě prevence nejčastějších respiračních infekcí se jedná zejména o *Anas barbariae, hepatis et cordis extractum* 200 K (oscillococcinum). Exaktnější základ přinášejí principy fyziologické regulační medicíny, která kombinuje principy medicíny nízkých dávek (nanofarmakologie) s nejnovějšími poznatky o komunikaci buněčných systémů (cytokiny, hormony a další). Tento přístup reprezentuje léčivý přípravek Gunaprevac, jehož účinnost je u dětí popsaná také v prospektivní multicentrické randomizované kontrolované studii. Receptura tohoto přípravku zohledňuje kromě imunomodulačního/stimulačního účinku i účinek stabilizující sliznice, což je velmi příznivý předpoklad pro dosažení účinku u dětí s predispozicí k alergickým reakcím. Recentní studie prokazují u tohoto přípravku efekt preventivní i léčebný u chřipky.

LITERATURA

Lee BY, Shah M. Prevention of influenza in healthy children. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10:1139-52

Bystroň J, Imunomodulační léčba v pediatrii. Pediatrie pro praxi 2010;11:298-304

Jeseňák M, Rennerová Z., Bánovčin P., et al. Recidivujúce infekcie dýchacích ciest a imunomodulácia u detí. Praha: Mladá Fronta, 1. vydání, 2012, s. 632

Végh V, Végh T. Přehled doplňkové imunomodulace v pediatrii. Pediatr. pro Praxi, 2008;9:388-391