

IMUNOMODULACE U RECIDIVUJÍCÍCH INFEKČÍ DÝCHACÍCH CEST

Jaromír Bystron

Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice, Olomouc

Autor předkládá přehled nejčastějších příčin recidivujících infekcí dýchacích cest, uvádí principy léčby těchto stavů a rozebírá možnosti imunomodulační léčby, kterých je možno použít při léčbě těchto stavů.

Klíčová slova: recidivující infekce dýchacích cest, imunomodulační léčba.

IMMUNOMODULATION IN RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

The author gives a brief overview of the most common causes of recurrent respiratory infections, mentions the principles of treatment for these conditions, and discusses the options of immunomodulation which can be used in the treatment of these conditions.

Key words: recurrent respiratory infections, immunomodulation therapy.

Úvod

Infekce dýchacích cest patří k nejčastějším a nejběžnějším lidským onemocněním. Většinou se jedná jen o banální katar horních dýchacích cest vesměs virové nebo bakteriální etiologie, které nevyžadují specifickou léčbu. U takových případů si většinou dostatečně účinně pomůže náš imunitní systém a jen tehdy „když mu chceme pomoci“ přidáváme symptomatickou léčbu anebo specifickou protibakteriální či protivirovou léčbu. Velká část těchto onemocnění s lehkým průběhem nevyžaduje ani žádná zvláštní režimová opatření (absenec ve škole či v zaměstnání, vynechání sportovních či společenských aktivit). Na významu tyto potíže získávají, pokud je jejich průběh závažnější (vysoké teploty, výrazné katarální potíže) anebo pokud vzrůstá jejich frekvence s dopadem právě na nutnost omezení běžných výše uvedených aktivit. Pak většinou hledáme příčinu v našem imunitním systému a pomoc v prostředcích, které by měly tento systém povzbudit. Ne vždy v takových případech je však správným řešením stimulace imunitního systému. Je potřeba se zamyslet nad příčinami nepříznivého průběhu, toto zamyšlení doplnit odpovídajícím laboratorním vyšetřením a pak se pokusit řešit potíže odstraněním prvotní příčiny.

Příčiny recidivujících infekcí dýchacích cest

Klinická manifestace infekce je výsledkem interakce imunitního systému s infekčním agens. To znamená, že pokud dojde ke klinické manifestaci, znamená to, že v tom okamžiku má navrch infekce a to tím, že se jedná o masivní nápor mikroorganismů anebo o ataku zvláště agresivních a potentních druhů a kmenů, na které imunitní systém není dostatečně připraven. V tomto přehledu se nebudu zabývat stavy, jejichž příčinou je masivnost

ataku a agresivita mikroorganismů, ale stavy, jejichž příčina je na straně imunitního systému. Jedná se o poruchy imunitního systému a ty mohou být primární (vrozené) nebo sekundární (získané), mohou být jen lehké a přechodného rázu nebo mohou být závažné. Je možno je rovněž dělit na poruchy jednotlivých složek imunitního systému (poruchy v početním zastoupení či funkční aktivitě buněčných složek imunity anebo poruchy humorálních složek imunity, a to hlavně tvorby protilátek či funkce komplementového systému).

Nejlépe definovanými poruchami imunitního systému jsou primární (vrozené imunodeficiency), jejichž výskyt však početně není významný ve srovnání s počtem pacientů, kteří jsou vyšetřováni či léčeni pro recidivující infekce dýchacích cest (RIDC). Navíc ty závažnější vrozené poruchy imunity začínají již v poporodním nebo kojeneckém či batolecím období a vesměs se projevují těžkými infekcemi dolních dýchacích cest, kůže anebo zažívacího traktu. Častěji se však již můžeme setkat s onemocněním, které označujeme jako běžný variabilní imunodeficit (common variable immunodeficiency – CVID) s frekvencí 1/250 000 obyvatel, který se vyznačuje poruchou tvorby protilátek, ale i poruchou buněčné imunity. Nejčastější vrozenou poruchou imunity je deficit tvorby IgA s frekvencí v evropských zemích 1/450-700. Jeho častým projevem mohou být právě RIDC. Ne každý deficit IgA se však musí klinicky manifestovat a mnoho pacientů s touto poruchou imunity nemá žádné významnější zdravotní potíže a jejich deficit se může odhalit náhodným vyšetřením (1).

Nejčastějšími příčinami RIDC jsou však poruchy imunity sekundární – získané. Celosvětově nejčastější získanou příčinou poruchy imunity je nedostatečná výživa, což je problém hlavně v rozvojových zemích, kde nedostatečný přísun potřebných živin nedovoluje správnou

výstavbu a funkci imunitního systému. Častou příčinou poškození imunitního systému jsou i stavy po těžkých úrazech, popáleninách, operacích, krvácení anebo vedlejší účinky léčebné péče (radiace, léčba imunosupresivy apod) (2).

V našich podmínkách nejčastější příčinou přechodného oslabení imunitního systému je zřejmě nedostatečná regenerace, rekonvalescence po prodělaných infekcích, ale i stavy dlouhodobého vyčerpání při nevhodném životním režimu s nedostatečnou regenerací, nedostatkem spánku, nevhodnou skladbou jídelníčku a dalšími nešvary. Každá probíhající infekce je výrazným stimulem pro imunitní systém, který se aktivuje, vytváří účinnou obranu a vytváří si i imunologickou paměť, aby následné setkání s infekcí mohl řešit rychleji, účinněji a s menšími energetickými nároky. My však do tohoto systému můžeme negativně zasáhnout např. tím, že zbytečně brzo anebo zcela zbytečně nasazujeme antibiotickou léčbu, čímž zabráníme plnému rozvinutí imunitní reakce. Stejně negativně do tohoto systému zasahujeme tím, že mu neposkytneme dostatek času (dobu rekonvalescence) a stavebního materiálu (správnou skladbu stavebních a energetických součástí potravy k regeneraci) při a po proběhlé infekci. A pokud na takový ještě dostatečně neregenerovaný imunitní systém zaútočí další infekce, může postupně dojít k jeho vyčerpávání až kolapsu a snadněji pak dochází k projevům klinického onemocnění i vlivem banálních infekcí, které zdravý a regenerovaný zvládá bez potřeby léčebných zásahů.

Principy léčby recidivujících infekcí dýchacích cest

1. Důsledné vyšetření a léčba základní příčiny onemocnění – cílené nasazení antibiotik, antivirotik, antimykotik dle aktuálního stavu a citlivosti.

2. Pečlivé pátrání po ložiscích infekce (paranasální dutiny, středouši, odontogenní infekce, adenoidní vegetace a pod.) a jejich řádná léčba či odstranění.
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.

Mezi imunomodulační prostředky můžeme zařadit látky, které mohou imunitní systém ovlivňovat různým způsobem. V případech, kde je jako příčina recidivujících infekcí dýchacích cest identifikována konkrétní porucha imunity, je na místě imunostimulační léčba. Tam, kde se imunitní reakce projevuje vystupňovaným obranným zánětem, používáme protizánětlivou léčbu a naopak tam, kde chceme aktivovat některé imunitní mechanismy, používáme imunostimulační prostředky (3, 4, 5).

Protizánětlivá léčba

U většiny pacientů s RIDC nezjistíme ani pečlivým imunologickým vyšetřením poruchu imunitních funkcí, často spíše nalezneme dlouhodobou aktivaci některých složek imunitního systému (zvýšené hladiny protilátek IgM, IgA, IgG, zvýšenou aktivitu fagocytujících buněk, dysregulaci poměrného zastoupení lymfocytárních subpopulací, slizniční anebo kožní hyperreaktivitu a podobně). V takových případech není na místě imunostimulační léčba, ale spíše léčba protizánětlivá. Nejběžnějšími prostředky, které je možno v klinické praxi využít, jsou nesteroidní antiflogistika, antihistaminika, antileukotrieny, kromony a lokální kortikosteroidy.

Antiflogistika – kyselina acetylsalicylová, ale častěji ibuprofen a některé další (např. coxiby) se používají k doléčení či zklidnění protražovaných katarálních projevů v dýchacích cestách bez laboratorních známek aktuální infekce. Jsou vesměs k dispozici bez preskripčního omezení.

Antihistaminika – současná antihistaminika II. generace (cetirizin, loratadin, terfenadin) a nověji antihistaminika s imunomodulačním účinkem (desloratadin, levocetirizin) mají vedle výrazného antihistaminového účinku i významný protizánětlivý efekt a přitom se vyznačují dlouhodobou účinností (podávání 1x za 24 hodin) s minimálním či žádným sedativním působením (6, 7, 8). Nejsou vázána na předpis specialistů.

Antileukotrieny – jedná se o specifické inhibitory leukotrienových receptorů (montelukast, zafirlukast), jejichž použití je v současné době využíváno hlavně při tlumení alergického zánětu a u stavů slizniční hyperreakivity s vý-

razným podílem eozinofilních leukocytů. Jsou vázána na předpis specialistů (9).

Kromony – jsou využívány hlavně v lokální aplikaci jako oční kapky, nosní sprej či inhalovaný aerosol (kromoglykát dvojsodný, nedokromil) ke stabilizaci žírných buněk na sliznicích dýchacích cest hlavně u alergického zánětu uvedených sliznicí, ale s efektem je můžeme použít i u stavů dlouhodobě trvající postinfekční slizniční hyperreakivity. Jsou vesměs vázána na předpis specialistů (10).

Lokální kortikosteroidy – opět ve formě nosních sprejů nebo aerosolů nebo prášku k inhalaci do středních dýchacích cest jsou využívány hlavně k léčení alergického zánětu v těchto lokalizacích, ale s efektem je můžeme použít i k léčení postinfekční slizniční hyperreakivity. Současné přípravky (mometazon, budesonid, flutikazon, beklometazon, ciklesonid) jsou velmi účinné a přitom při správné indikaci a dávkování i velice bezpečné. Jsou vesměs k dispozici bez preskripčního omezení (11).

Imunostimulační léčba

Jedná se o kauzální léčbu u stavů, kde laboratorně prokážeme nedostatečné zastoupení nebo nedostatečnou aktivitu některých složek imunitního systému.

Imunoglobuliny – používáme hlavně u vrozených deficitů tvorby protilátek (hlavně IgG anebo IgM) v pravidelných intervalech především v intravenózní formě, v lehčích případech je možno využít i intramuskulárních preparátů. Nárazově je možno těchto přípravků použít i k jednorázovému pasivnímu posílení obranné reakce při těžkých infekcích nebo při iniciálních příznacích infekce, či k doléčení infekcí hlavně bakteriálních, ale i virových. Léčba intravenózními imunoglobuliny je vázána na specializovaná centra (12, 13).

Transfer faktory – homogenizované leukocytární dialyzáty lidské (Immodin) nebo vepřové (Imunor) se používají u stavů s laboratorně prokázanou poruchou buněčné imunity (snížené zastoupení leukocytů, lymfocytů či jednotlivých lymfocytárních subpopulací) s klinickými projevy závažných nebo opakovaných infekcí hlavně virových a mykotických. Léčba Transfer faktory je vázána na speciality (14, 15).

Imunostimulační léčba

Jedná se o podání látek, u kterých je doložen stimulační vliv na imunokompetentní buňky, což se v důsledku projeví zvýšenou tvorbou a dozráváním těchto buněk, jejich zvýšenou funkční aktivitou nebo zvýšenou produkcí jejich humorálních produktů. Je možno k nim řadit již výše zmíněné transfer faktory, je možno k nim řadit i očkování živými, ale i oslabenými, usmrcenými anebo subjednotkovými vakcína-

mi. V této skupině látek bude zřejmě budoucnost patřit specifickým stimulačním faktorům, jako jsou **interleukiny a faktory stimulující kolonie**, z nichž se již nyní používají na specializovaných pracovištích erythropoetin, G-CSF (faktor stimulující tvorbu kolonií granulocytů) a GM-CSF (faktor stimulující tvorbu kolonií granulocytů a monocytů) u těžkých granulocytopenií nebo interleukin IL-2 ke stimulaci LAK buněk k lokální léčbě (16). V běžné klinické praxi se k imunostimulaci používají hlavně isoprinosin, komerční bakteriální imunomodulátory a individuálně vyráběné autovakcíny a stockvakcíny.

Isoprinosin (methizoprinol) je již mnoho let používán hlavně u virových infekcí s těžším nebo recidivujícím průběhem u pacientů s laboratorními známkami buněčného imunodeficitu. Jeho účinek je komplexnější, působí jednak protivirově (inhibuje replikaci některých virů – hlavně herpetických, ale i respiračních virů), jednak imunostimulačně (indukuje dozrávání a diferenciaci lymfocytů, indukuje produkci interferonu) (17). Jeho stimulační vliv na lymfocyty T je nejvýraznější na počátku léčby, při dlouhodobém podávání se snižuje. Při jeho podávání je potřebné upozornit pacienty na současný dostatečný přísun tekutin, protože methizoprinol se metabolizuje na kyselinu močovou, která při nedostatečném příjmu tekutin může vyvolávat hyperurikémii. V dlouhodobějším preventivním podávání však nebyl prokázán protekční vliv methizoprinolu na četnost či závažnost infekcí horních dýchacích cest (18).

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 bakteriálních imunomodulátorů (Biostim, Broncho-Vaxom, Imudon, IRS 19, Luivac, Ribomunyl), kterým se opět jen lokálně snaží konkurovat přípravky naší provenience (směs bakterií z horních cest dýchacích (HCD), Stava 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. Společným znakem všech těchto preparátů (s výjimkou Stavy) je obsah lyzátu nebo extraktu z *Klebsiella pneumoniae* na různém stupni čistoty (výjimkou je Biostim, který jako jediný preparát obsahuje chemicky přesně definovaný proteoglykan buněčné stěny *Klebsiella pneumoniae*). *Klebsiella pneumoniae* patří k nejvýraznějším imunostimulačním agens in vitro. Bakteriální imunostimulátory jsou většinou podávány pe-

rorálně (výjimkou je Stava, která se aplikuje parenterálně) ve formě tablet nebo tobolek a působí tak systémově v celém organismu. Převážně místně – na sliznicích nosohltanu – se uplatňují pouze Imudon (ve formě tablet, které se rozpouštějí v ústech) a IRS 19 ve formě spreje aplikovaného na sliznici nosohltanu nebo do nosu. Rozpouštění v ústech je možno i tablety Ribomunylu. U všech těchto preparátů se jedná hlavně o nespecifický, značně komplexní účinek na imunitní systém.

Bakteriální antigeny jsou zcela přirozenými zevními antigeny, které působí na lidský organismus, jsou rozpoznávány a imunitní systém dovede vůči nim vytvářet obrannou reakci. V první fázi působí tyto antigeny na slizniční povrch, se kterým přichází do kontaktu (sliznice nosohltanu, střední sliznice). Zde vyvolává zvýšenou produkci nespecifických složek imunity (zvýšená tvorba hleny, lysozymu, sekrečního IgA, 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 (zvýšená produkce lysozymu, hleny, sekrečního IgA, aktivace fagocytů a nitrobuněčného zabíjení fagocytujících buněk, NK-buněk, tvorba interferonů), 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 neodpovědnost – anergii imunokompetentních buněk.

Přestože složení jednotlivých preparátů je velmi podobné a mechanismy účinku (viz výše) jsou rovněž téměř totožné, dávkovací schémata doporučovaná výrobci se liší. Jsou (dle informací výrobců) tvořena hlavně na základě

empirických zkušeností z klinické praxe nebo jsou odvozována z experimentálních studií in vitro nebo na zvířecích modelech, které však nemusí plně korespondovat s podmínkami in vivo.

V poslední době se klade značný důraz na doložení účinnosti těchto biologických preparátů 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 Biostim, Broncho-vaxom, Luivac a Ribomunyl) (19, 20, 21, 22).

Autovakcíny a stockvakcíny jsou imunostimulační přípravky vyrobené buď z patogenních kmenů vypěstovaných (ze stěru nosohltanu, tonsil, laryngálního výtěru apod.) přímo od konkrétního pacienta (autovakcína) nebo ze směsi epidemiologicky aktuálních kmenů různých pacientů (stockvakcíny) vyrobené mikrobiologickými laboratořemi s oprávněním jejich přípravy na žádost specialisty (alergologa/imunologa, ORL specialisty, urologa, gynekologa a pod.). Účinnou substancí je mikrobiální antigenní komplex z usmrcených mikroorganismů (bakterie, kvasinky) připravený k perorálnímu nebo injekčnímu použití pod dohledem specialisty – alergologa/imunologa. Tyto preparáty se používají již několik desítek let pro jejich dobrý efekt v klinické praxi. Jejich účinnost však není doložena kontrolovanými klinickými studiemi na úrovni v současné době požadované EBM (evidence based medicine).

Literatura

1. Bartůňková J. Imunodeficiency, Ed.: Grada Publishing, 2002.
2. Bystroň J. O imunitě, Ed.: Mirago, Ostrava, 2000.
3. Imunomodulace v klinické praxi. Farmakoterapeutické informace 11–12/1998; s. 4–7.
4. Současné možnosti imunomodulace v praxi. Farmakoterapeutické informace 12/2004; s. 3–4, dokončení 1/2005, s. 1–3.
5. Ammann AJ. Biologic and immunomodulating factors in the treatment of pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1990 Dec; 9 (12): 894–904.
6. Bystroň J. Antihistaminika známá a neznámá. *Causa Subita*, 2003; 6, No. 4: 168–170.
7. Špičák V. Nová generace antihistaminik I. *Alergie* 4, No 1, 2002; 75–80.
8. Špičák V. Nová generace antihistaminik II. *Alergie* 4, No 2, 2002; 152–154.
9. Kopřiva F. *Leukotrieny*, Ed: Jessenius, Maxdorf 2005; 99–103.
10. Čáp P. Kromony dnes. *Alergie* 2003; 5, No1: 55–58.
11. Seberová E. Topické nazální steroidy in: *Alergologie*, Eds. Špičák V, Panzner P, Galén 2004; 185.
12. Sacher RA: Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 139–146.
13. Serell WAC, Jolles S: Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunol.* 2002; 107: 387–393.
14. Imunomodulační terapie a zkušenosti s preparátem Immodin. Ed: Sevapharma 1995.
15. Použití preparátu Immodin v klinické praxi, Ed. Sevapharma, 2000.
16. Schoolink H, Rose-John S. Cytokines as therapeutic drugs. *J. Interferon Cytokine Research* 2002; 22: 505–516.
17. Glasky A, Gordon J. Inosiplex treatment of acquired immunodeficiencies. A clinical model for effective immunomodulation. *Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmac.* 1986; 8 (1): 35–40.
18. Litzman J, Lokaj J, Krejci M, Pesak S, Morgan G: Isoprinolone does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur J Pediatr* 1999 Jan; 158 (1): 32–37.
19. Bystroň J. Bakteriální imunomodulátory v ORL praxi. *Otorinolaryng. A Foniatr.* 2000(2): 73–81.
20. Bartůňková J. Bakteriální imunomodulátory. *Causa subita* 2003; 6, č.8: 384–386.
21. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a věda založena na důkazech. *Alergie* 2003; 5, č. 4: 284–290.
22. Litzman J. Bakteriální imunomodulátory – pro ale i proti. *Alergie* 2004; 6, No. 3: 180–184.
23. Bystroň J. Jsou doplňkové léčebné postupy u léčby alergie užitečné? *Alergie* 4, 2002: 168–170.
24. Bystroň J. Zůstaneme u klasické medicíny nebo se vrátíme k šamanství. *Alergie* 2004; 6, No. 3: 165–169.

Potravinové doplňky

s „imunostimulačním účinkem“

S uvolněním trhu a hlavně s uvolněním reklamy se stále častěji objevují přípravky, které jsou prezentovány jako přípravky na povzbuzení imunity, ale ve skutečnosti mají tyto přípravky oficiální atest jen na svou neškodnost, jako potraviny pro zvláštní výživu, nikoliv na účinnost, jako je běžné u registrovaných léčiv. Neznamená to, že by v některých případech a u některých pacientů nemusely příznivě působit, zvláště, když se jedná o některé rostlinné extrakty, ale rozhodně nelze od těchto přípravků očekávat standardní účinnost u medicínsky přesně definovaných stavů (23, 24).

Závěr

Recidivující infekce horních dýchacích cest jsou častým problémem ambulantní praktické lékařů, ale i specialistů – hlavně otorinolaryngologů a alergologů/imunologů. Ne vždy se však jedná o definovanou poruchu imunity, ale většinou jde o nesprávné léčení onemocnění, nedostatečnou rekonvalescenci, podceňování banálních infekcí a další „drobnosti“, které však nesprávným anebo nedostatečným řešením přerostou ve „vážený problém“. U těchto stavů je nejdůležitější pátrání po primární příčině potíží, řádné klinické a laboratorní vyšetření, do kterého patří i imunologické vyšetření. **Léčba pak musí být zaměřena na zjištěnou primární příčinu, řádnou rekonvalescenci a při nedostatečném efektu těchto základních postupů pak v rámci komplexní léčby přichází v úvahu i správně načasovaná a správně zvolená imunomodulační léčba.**