

# Imunomodulační léčba

**MUDR. MARTIN NOUZA, CSC.**

---

Imunitní systém představuje vedle centrální nervové soustavy a endokrinního systému jeden ze tří základních řídicích pilířů našeho organismu. Produkty imunokompetentních buněk ovlivňují funkci endokrinních buněk a v CNS působí jako neurotransmitery. Stejně tak je zpětně imunita ovlivňována oběma zbývajících systémy. Zvláště významný vliv přenáší na imunitu prostřednictvím CNS a endokrinního systému stres. S vědomím takto úzkého provázání je třeba přistupovat i k léčebným zásahům, směřovaným primárně na imunitní systém (obrázek č. 1).

Jako imunomodulační léčbu chápeme v širším slova smyslu veškeré léčebné postupy, zasahující do imunitního systému. Svým způsobem je imunomodulačním zásahem i antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou po infarktu nebo mozkové příhodě, neboť zabráněním agregace destiček přímo zasahujeme do zánětlivé kaskády a uvolňování příslušných mediátorů a tím tlumíme nepříznivé imunitní děje, zodpovědné ve svých důsledcích za větší poškození, než způsobí samotná cévní příhoda. Imunomodulační léčbou je i antibakteriální a antivirová léčba, ale také veškerá léčba antialergická (antihistaminová i desenzibilizační), protinádorová, ad. K imunomodulačním lékům patří i imunosupresiva, tedy látky potlačující imunitní reakce a také přípravky s obsahem imunoglobulinů, doplňující chybějící protilátky. Podobně je imunita ovlivňována i vakcínami a autovakcínami, navozujícími specifickou imunitu proti danému mikroorganismu nebo jeho toxinu (obrázek č. 2).

V tomto příspěvku se však budeme věnovat imunomodulátorům v užším slova smyslu, tedy látkami, prakticky využitelnými ke stimulaci nebo normalizaci imunitního systému. Jinými slovy, ukážeme si jaké máme v praxi možnosti ovlivňovat nesprávně fungující imunitní systém, většinou tedy projevy klinicky významného imunodeficitu. Musíme zdůraznit, že diagnóza imunodeficitu je diagnózou především klinickou. Proto nemůžeme hovořit o imunodeficitu tehdy, je-li dotyčný člověk klinicky zdravý, byť u něj byly při laboratorním imunologickém vyšetření nalezeny určité odchylky a naopak můžeme hovořit o imunodeficitu, pokud se projevuje klinicky i když dostupná laboratorní vyšetření žádná významná odchylka od normy nevykazují.

## Bakteriální imunomodulátory

Patrně nejčastěji užívanými imunomodulátory jsou přípravky obsahující části bakterií, tzv. bakteriální imunomodulátory (obrázek č. 3). Použití bakteriálních imunomodulátorů souvisí především s existencí a funkcí tzv. slizniční imunity. Sliznice našeho těla představují významnou bariéru (jejich celková plocha v lidském organismu přesahuje 300 m<sup>2</sup>!), vybavenou specifickými i nespecifickými faktory, souhrnně nazývanými slizničním imunitním systémem. Ten pak je tvořen lymfatickou tkání vázanou na sliznice (MALT - mucosal-associated lymphoid tissue), která sestává z lymfatické tkáně střeva (GALT), dolních dýchacích cest (BALT), nosohltanu (NALT), prsní žlázy, slinných a slzných žláz, sliznice močových a pohlavních orgánů, ale také např. výstelky vnitřního ucha.

MALT je charakterizována přítomností B i T lymfocytů, které se podílejí jak na tvorbě dimerů sekrečního IgA (SIgA), tak i specifické buněčné odpovědi, které jsou zodpovědné za obranu proti bakteriím a virům na slizničních površích. MALT je tvořena shluky lymfocytů v lamina propria a v submukóze, které jsou různě rozsáhlé, od malých folikulů až po velké agregáty, přítomné např. v tonsilách, plicích, Peyerských placích či v appendixu. Součástí MALT jsou i samostatné lymfocyty volně roztroušené v epitelu a vazivu sliznic, tzv. intraepiteliální lymfocyty (IEL).

Princip slizniční imunity vychází z několika aspektů. Při funkci, kterou zajišťují je prvním krokem vychytávání nositelů antigenů ze slizničního povrchu a jejich transport skrz epitel do slizniční lymfatické tkáně. To je zprostředkováno především tzv. M-buňkami (microfold cells), které antigen nezpracovávají ani jej neprezentují. To je úkolem APC (buněk prezentujících antigen) v MALT, např. alveolárních makrofágů a dendritických buněk (obrázek č. 4). M-buňky jsou přítomny jak ve sliznici bronchů a střeva, tak i sliznice nosu a nosohltanu. Po prezentaci antigenu CD4+ T lymfocytům dochází k rozvoji imunitní reakce s aktivací specifických klonů B a T lymfocytů (obrázek č. 5). Ty poté opouštějí MALT a cestou lymfatických cév, spádových lymfatických uzlin a ductus thoracicus přecházejí do krevního řečiště. Následně se krevní cestou dostávají do tkání a na sliznice místa určení (cestou slzných žláz na spojivku a rohovku, slinnými žlázami do dutiny ústní, prsní žlázou do mateřského mléka nebo kolostra, do lamina propria sliznice dýchacích cest, nosohltanu, zažívacího a močopohlavního traktu, atd. Zde dochází působením produktů aktivovaných T lymfocytů (např. IL-2, IL-4, IL-10) k přeměně B lymfocytů na plazmatické buňky a k produkci SIgA,

secernovaného na povrch sliznice. Z tohoto stručného nástinu principu funkce slizniční imunity je zřejmý její zásadní význam v protinfekční obraně a současně také provázání jednotlivých kompartmentů MALT.

Perorální bakteriální imunomodulátory jsou purifikované extrakty patogenních grampozitivních i gramnegativních bakterií, nejčastěji se podílejících na infekcích horních a dolních dýchacích cest (tab. č. 1) nebo močových cest (*Escherichia coli*). Některé z bakteriálních imunomodulátorů se svou podstatou od ostatních poněkud liší (Biostim, Ribomunyl), ale mechanismus účinku se předpokládá stejný, totiž kontakt s MALT a její aktivace.

Bakteriální imunomodulátory vykazují řadu pozitivních vlastností, jak *in vitro*, tak i u nemocných. Bylo prokázáno, že aktivují komplement, makrofágy a NK buňky, zlepšují fagocytózu, stimulují B lymfocyty ke zvýšení tvorby SIgA, zvyšují počty T lymfocytů a podporují sekreci různých cytokinů. Některé bakteriální imunomodulátory jsou výrobci předkládány jako přípravky pouze lokálně účinné v místě podání (tab. č. 2), zbývající pak jako celkově působící (tab. č. 3).

Z uvedené koncepce slizniční imunity je však zřejmé, že jak celkově, tak i „lokálně“ působící bakteriální imunomodulátory mohou vykazovat systémové efekty, přičemž mnohé z těchto efektů nedokážeme mnohdy ještě domyslet. Proto je na místě, zvláště při současném širokém užívání bakteriálních imunomodulátorů, velká opatrnost. Největší riziko představuje stimulace autoimunitních dějů s nebezpečím aktivace autoagrese, ať již systémové nebo orgánově specifické (nejčastěji autoimunitní tyreoiditida). Podání bakteriálních imunomodulátorů by měla předcházet klinická rozvaha se zvážením (a případně i vyšetřením) jak závažnosti imunodeficitu, tak i možných rizik.

Dávkování bakteriálních imunomodulátorů je individuální, někteří lékaři využívají dávkovací schémata doporučená výrobcem, jiní si v průběhu let vypracovali na podkladě zkušeností postupy vlastní. Sami máme v posledních dvou letech největší zkušenosti s přípravkem GS Imunostim, který obsahuje v jedné pastilce 50 mg směsi lyzátů bakteriálních kmenů *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* a *Escherichia coli*, spolu s 10 mg vitamínu C. Přípravek GS Imunostim používáme ve své praxi již dva roky a doporučujeme ho především dospělým a dětem od 3 let věku s opakovanými infekcemi horních i dolních cest dýchacích, zvláště s nachlazením, angínami, záněty nosohltanu, záněty průdušek či zápalý plic.

Uplatní se i u nemocných s častými aftami v dutině ústní k posílení imunitních reakcí. Při akutních zánětech dýchacích cest, pokud jsou indikována antibiotika, přidáváme současně GS Imunostim, čímž se zlepší průnik antibiotika do místa infekce a zánětu. Zlepší se tím jejich působení a zkrátí i trvání nemoci. GS Imunostim je volně prodejný, což zvláště ocení lékaři nucení k snižování léčebných nákladů.

Podobné výsledky mohou být dosaženy lékem Broncho-Vaxom, který je k dispozici ve dvou silách, v dětské formě je určen dětem od 6 měsíců. „Dospělá“ verze obsahuje dvojnásobné množství bakteriálního lyzátu. Podává se preventivně vždy 10 dní v měsíci, 3 měsíce po sobě. V akutních případech se doporučuje podávat 1 tobolku ráno na lačno, alespoň 10 dní, ne déle než měsíc. Dlouhodobá imunomodulační léčba Broncho-Vaxomem spočívá v každodenním, případně obdenním podávání, či užívání jen 10 dní v měsíci, obvykle po dobu 3 měsíců.

Biostim je k dispozici ve dvou formách o stejné síle. Jako Biostim Infant cps. je určen pro děti od 1 roku do 12 let, kdy je možné v případě potřeby kapsli otevřít a její obsah vysypat na lžičku, což ocení zvláště děti. Dospělý a dětem od 12 let je určen Biostim tbl. obd. Užívají se nejprve 2 dávky ráno na lačno po dobu 8 dní poté následuje 3 týdenní přestávka, po ní již 1 dávka ráno na lačno 8 dní, opět 3 týdny přestávka a dále 8 dní 1 tableta nebo kapsle ráno na lačno.

Ribomunyl je k dispozici ve formě tablet nebo granulátu v sáčcích. Podává se jedna tbl. nebo obsah 1 sáčku rozmíchaný v malém množství vody ráno na lačno vždy 4 dny v týdnu po dobu 3 týdnů za sebou, následuje týdenní přestávka, během následujících 5 měsíců se podává jedna dávka vždy čtyři po sobě jdoucí dny v měsíci. Luivac se užívá 1 tbl. denně 28 dní, následuje 28 dní přestávka a poté opět 28 dní užívání. Uro-Vaxom cps. se používá v prevenci recidivujících infekcí močových cest (cystitidy, uretritidy, uretrálního syndromu), ale podle naší zkušenosti přináší efekt i v léčbě chronických, špatně ovlivnitelných a recidivujících zánětů malé pánve (adnexitidy) a prostaty (prostatitida). Zde zlepšuje aktivaci nespecifických prozánětlivých mechanismů (aktivace obranného zánětu), průnik současně podávaných antibiotik do tkáně a tím i hojení fokálních infekcí. Při akutních obtížích se podává jedna kapsle jednou denně, profylakticky jedna kapsle po dobu 3 měsíců.

Imudon tbl., který je doporučován k podpůrné léčbě zánětlivých afekcí dutiny ústní (afty, faryngitida, gingivitida, ad.) se při akutních stavech podává po dobu 6-10 dní dospělým a dětem starším 12 let ve 3-4 dávkách 6-8 tbl., které se nechají rozpustit v ústech. V léčbě chronických stavů se užívají 3x denně 2 tbl. po dobu 20 dní. Děti od 6 do 12 let užívají poloviční dávky.

IRS 19 spr. nas. se při akutních stavech dává u dospělých 5 x denně do nosu, po dobu 2-6 dní, u dětí se lék aplikuje 2-3x denně. U chronických stavů 2x denně po dobu 30 dní. Stava nasal gtt. nas. se podává dospělým i dětem 2-4 kapky jednou denně do obou nosních průduchů po dobu 4 dní, následně se aplikuje individuálně po dobu trvání obtíží.

### Syntetické imunomodulátory

K velmi účinným lékům patří metisoprinol čili inosin pranobex (Isoprinosine), který vedle imunomodulačního efektu vykazuje i nepřímé působení protivirové. Stimuluje proliferaci a zvyšuje aktivitu T lymfocytů a NK buněk, současně zvyšuje i produkci cytokinů. Podává se v dávce 50 mg/kg/den v 6-8 dílčích dávkách, v praxi však nejčastěji v dávce 2x2 – 3x2 tbl. denně u nemocných s prokázaným snížením (nejčastěji pomocných CD4+) T lymfocytů. Vzhledem k riziku hyperurikosurie a vzniku urátové nefrolitiázy, doporučujeme nemocným užívajícím metisoprinol zvýšený příjem tekutin (2-3 l denně) a vyloučení kyselých potravin. U nemocných s osobní či rodinnou anamnézou nefrolitiázy je vhodné alkalizovat moč současně podávaným Alkalitem.

Anthelmintikem s významným imunomodulačním působením zvláště na buněčnou imunitu je levamizol (Decaris). Podává se v dávce 1-3 tbl. 3 dny v týdnu po dobu 2-3 měsíců. Nejvíce se nám osvědčila šestitýdenní kúra 3x1 tbl. denně, 3 dny v týdnu. Velkou pozornost je potřeba věnovat sledování počtu leukocytů pro významné riziko neutrocytopenie.

### Transfer faktory

Další léčebnou možností u nemocných s těžšími imunodeficity jsou přenosové, čili transfer faktory. Jsou to dialyzované extrakty z destruovaných lidských (Immodin) nebo vepřových (Imunor) leukocytů. Podle našich zkušeností se nejvíce uplatňují u nemocných s chronickými a recidivujícími infekcemi, s těžce probíhajícími herpetickými infekcemi nebo urputnými, rekurujícími mykózami.

Obvykle u těchto nemocných prokazujeme významný kombinovaný – protilátkový i buněčný – imunodeficit. Dávkování Immodinu je individuální, pohybuje se od 3 amp. podávaných s.c. v týdenním intervalu s 4. amp. podanou po měsíci, až po 1-2 amp. denně v případě těžkých septických stavů. Imunor se podává perorálně, obvykle 6 dávek v týdenním intervalu, kúra se opakuje 2-3 krát za rok.

Léčba těmito preparáty může být zpočátku provázena zvýrazněním zánětlivých projevů, což je známkou aktivace zánětu jako nejdůležitějšího obranného nástroje organismu. Zvýšenou teplotu je účelné nechat alespoň 24 hodin působit; trvá-li déle, lze ji spolu s dalšími průvodními projevy aktivace zánětu odstranit preparáty s obsahem paracetamolu nebo ibuprofenu.

### Tabulka č. 1: Některé bakterie, jejichž extrakty tvoří podstatu bakteriálních imunomodulátorů

Haemophilus influenzae  
Streptococcus pneumoniae  
Streptococcus pyogenes  
Streptococcus mitis  
Klebsiella pneumoniae  
Klebsiella ozaenae  
Staphylococcus aureus  
Moraxella catarrhalis  
Corynebacterium pseudodiphtheriticum  
Escherichia coli  
Enterococcus faecalis

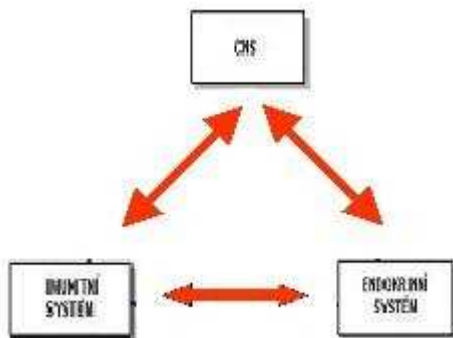
### Tabulka č. 2: „Lokálně účinné“ bakteriální imunomodulátory

Imudon  
IRS 19  
Stava – nasal

**Tabulka č. 3: Celkově působící bakteriální imunomodulátory**

GS Imunostim  
Broncho-Vaxom  
Biostim  
Ribomunyl  
Luivac  
Olimunostim  
Uro-Vaxom

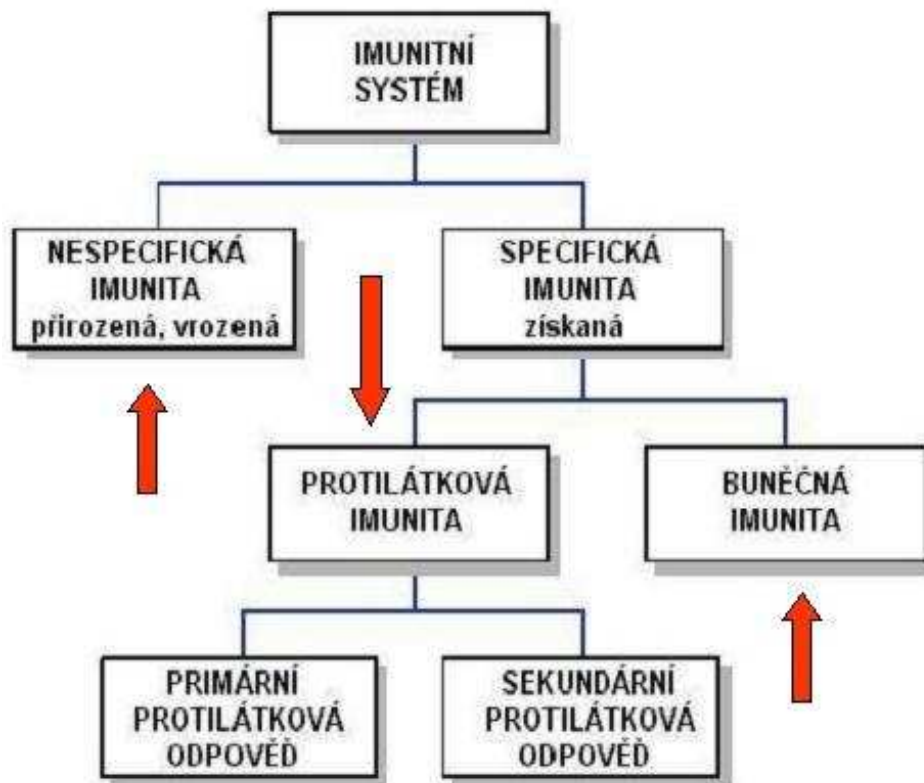
**Obrázek č. 1: Tři řídicí systémy lidského organismu**



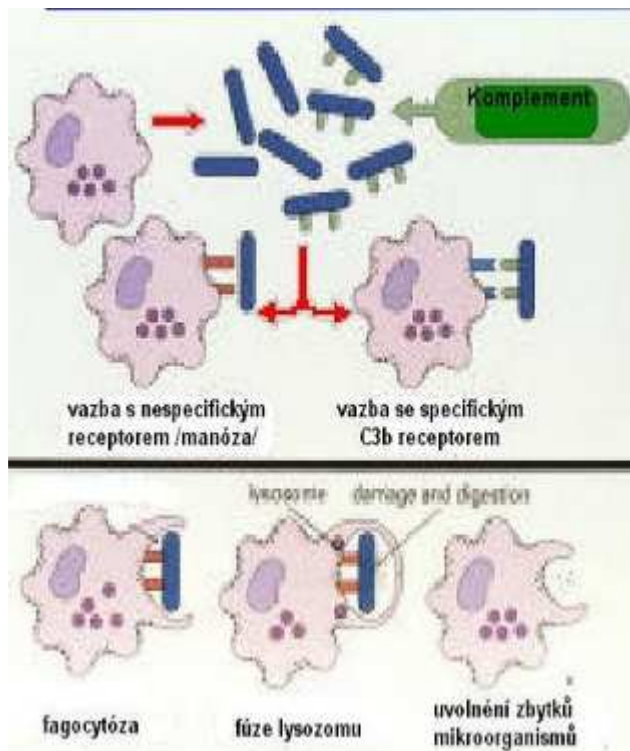
**Obrázek č. 2: Schéma imunitního systému**



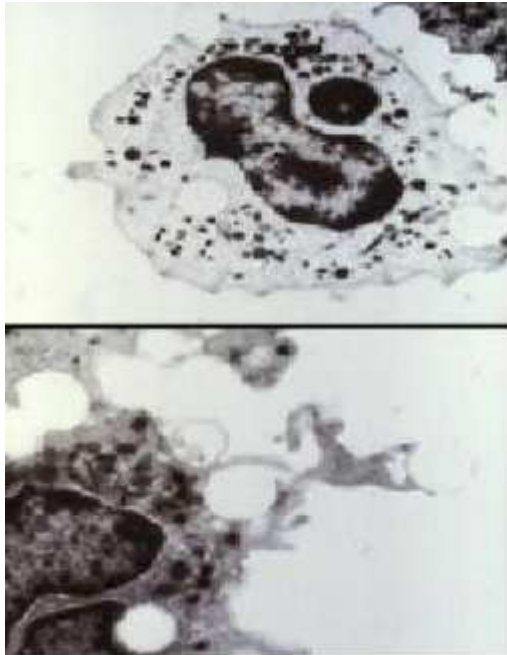
Obrázek č. 3: Místa zásahu bakteriálních lyzátů na imunitní systém



Obrázek č. 4: Fagocytóza a role komplementu - nástroje vrozené imunity



Obrázek č. 5: Fagocytující buňka. Po fagocytóze a zpracování cizorodé struktury je antigen předkládán CD4+ lymfocytům



MUDr. Martin Nouza, CSc.  
Centrum klinické imunologie  
Havelská 14, 110 00  
Praha 1 - Staré Město  
tel: 222 094 200  
e-mail: nouza@imunologie.cz