

PREVAC

PROFIL PŘÍPRAVKU A KLINICKÉ STUDIE



Vydal: EDUKAFARM

Odborná redakce: Edukafarm

Copyright: © EDUKAFARM 2022

Edukační materiál byl vypracován na vyžádání odborníků ve zdravotnictví.

Publikace je určena pouze pro odbornou veřejnost.

PREVAC

Složení: *Aconitum napellus*, *Anas barbariae hepatis et cordis extractum*, *Asclepias vincetoxicum*, *Haemophilus influenzae – bacteria inactivata mixta*, *Belladonna*, *Cuprum metallicum*, *Echinacea angustifolia*.

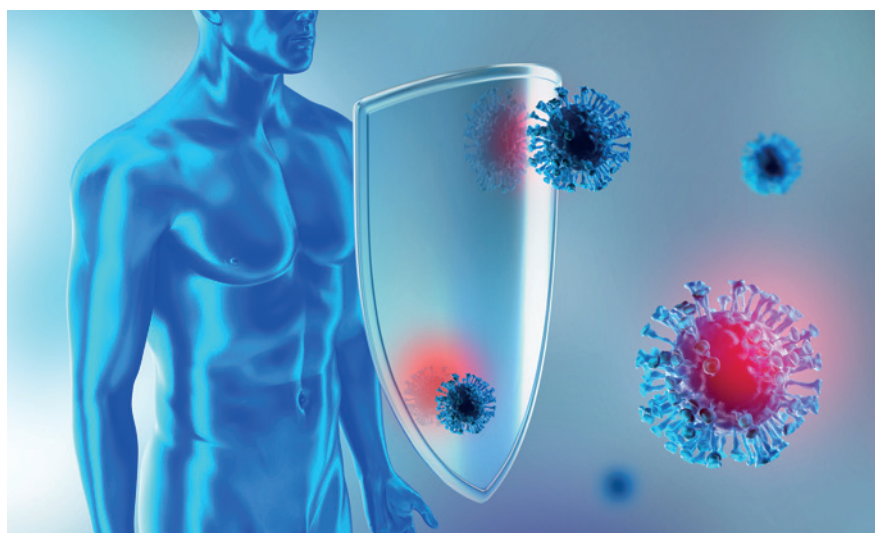
Úvod

Chřipka představuje akutní infekční onemocnění způsobené virem, který způsobuje každoroční sezónní epidemie. Původce chřipky *Myxovirus influenzae* patří do virového kmeny Orthomyxoviridae. Rozeznávají 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 hemagglutininu a neuraminidázy. Chřipkové viry, především typu A, jsou charakterizovány velkou antigenní variabilitou. Vzájemnou kombinací antigenů nebo kombinací jejich variant vznikají různé genetické mutace. Tyto změny jsou dvojího typu: antigenní shift a drift. Antigenní shift je radikální změna virového genomu vznikající náhradou jednoho či více segmentů genomu segmenty chřipkových virů z rezervoáru infekce vodní drůbeže a prasat. Antigenní drift je typ mírné antigenní odchylky v rámci jednoho podtypu a spočívá v nahrazení omezeného počtu aminokyselinových zbytků v antigenních úsecích hemagglutininu.

Klinické projevy: chřipkový syndrom

Klinicky se chřipka projevuje jako akutní onemocnění s krátkou inkubací několika hodin až tří dnů, k typickým příznakům patří vysoká teplota nad 38 °C, zimnice, třesavka, bolest hlavy, svalů a kloubů, suchý dráždivý kašel a pocit 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 dýchacích cest. Komplikace mohou být primární (způsobené chřipkovým virem) nebo sekundární (vyvolané bakteriální superinfekcí). K primárním komplikacím patří chřipková pneumonie, jejíž výskyt je charakteristický pro pandemie chřip-



ky. Navazuje na běžnou chřipku, ale rychle se rozvíjí febrilní stav, kašel, dyspnoe a cyanóza. Tato komplikace nereaguje na léčbu antibiotiky ani protichřipkovými antivirovými látkami. 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 například 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.

Chřipka je v současnosti řazena do širší skupiny označované jako „influenza-like illness“ (ILI) – chřipkovitá onemocnění. Jde o skupinu virových zánětů horních dýchacích cest, které se mohou (podle vyvolávajícího patogenu a individuální reaktivity) projevovat obdobným klinickým obrazem jako pravá chřipka („chřipkový syndrom“ – především vysoká teplota, kašel, bolest v krku). Tyto příznaky může vyvolat celá řada virů, například rinoviry, adenoviry,

koronaviry, respiračně-syncytiální (RS) viry, metapneumoviry, parainfluenza viry.¹

Léčebné možnosti

V léčbě chřipky se vedle symptomatické terapie uplatňují antivirovými látkami, u jiných virových chřipkovitých onemocnění (ILI) bývá léčba vysloveně symptomatická. Protože při vzniku těchto infekčních nemocí hraje zásadní roli stav imunity, má v jejich prevenci významnou roli imunomodulace, a v případě chřipky vakcinace, která se doporučuje u starších osob a pacientů se závažnějšími chronickými chorobami. Účinnost vakcín je však omezená (kvůli antigenním změnám chřipkových virů), navíc neovlivňuje výskyt jiných onemocnění této skupiny. Proto se stále hledají jiné možnosti imunostimulační prevence včetně předcházení bakteriálním komplikacím. Na našem trhu je nyní dostupný kombinovaný přípravek PREVAC (Guna, Itálie) určený jak k prevenci, tak k léčbě chřipkových stavů.

Charakteristika

PREVAC je kombinovaný léčivý přípravek s imunomodulačním a sliznice stabilizujícím účinkem. Přípravek se skládá ze dvou skupin složek. V první skupině jsou komponenty zaměřené na stimulaci imunity, v druhé komponenty zaměřené na dlou-

hodobou 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 hepatitis 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 hepatitis et cordis extractum (dále jen *Anas barbariae*) je extrakt z kachních jater a myokardu v koncentraci, která zajišťuje obsah antigenních segmentů virových partikul. 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,

kteří vzniká 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 látky („perforiny“) a proteolytické enzymy („granzymy“), následkem čehož vnikají do cílové buňky sodíkové ionty a voda a unikají draslíkové ionty, což vede k následnému rozpadu 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. Inaktivované 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 tolyté lékařské s obsahem glykosidu vincetoxinu. Je v přípravku přítomen v nízké koncentraci, ve které je tradičně používán k

provzbuzení nespecifické buněčné imunity, 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 angustifolia (extrakt 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/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 (měď) má významnou roli ve funkci dvou důležitých enzymů (je nezbytnou



CHŘIPKOVÝ SYNDROM

Akutní respirační onemocnění způsobené chřipkovými nebo jinými viry; projevuje se kašlem a systémovými příznaky jako je vysoká teplota, bolest hlavy, bolest svalů a vyčerpání.

RRI (RECIDIVUJÍCÍ RESPIRAČNÍ INFEKCE)

Infekce horního a dolního dýchacího traktu, které se objevují s frekvencí vyšší než 1 epizoda za měsíc v období maximálního ohrožení (listopad-duben).

součástí 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 zánettlivých onemocněních vždy poškozovány, což zvyšuje jejich náchylnost k superinfekci. Meď 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. Využívá se tradičně v léčebné strategii v nízké koncentraci proti myalgiím charakteristickým pro chřipku.

Látky obsažené v extraktu z belladonny 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 aconitinu 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 napětové 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 protivirovým 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 vakcinací

Přípravek PREVAC tím, že stimuluje primárně specifickou a nespecifickou 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 specifícností a pamětí, čímž je dáno určité omezení účinnosti vakcín. Z tohoto hlediska je přípravek PREVAC 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 vakcinací) 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.² Do první ze studií³ 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,⁴ do které bylo zařazeno 478 pacientů, došlo v průběhu 48 hodin léčby k ústupu příznaků významně většího počtu nemocných léčených Anas barbariae než ve skupině placebo; zvlášt 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 studií⁵ (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 tři klinické studie s přípravkem PREVAC. Dvě z nich byly zaměřeny na prevenci a snížení výskytu onemocnění ve srovnání s jinými preventivními přístupy, třetí studie byla zaměřena na léčebnou účinnost přípravku PREVAC ve srovnání s paracetamolem. V prospektivní multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studii⁶ byla porovnávána 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, ve které byl podáván 8 týdnů PREVAC, skupinu, v které byly kombinovány oba postupy a skupinu placebo. Výsledky ukázaly, že vakcinace i aplikace přípravku chrání preventivně před chřipkovitým

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

Tabulka 1. Preventivní účinky složek přípravku PREVAC.

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

Tabulka 2. Léčebné účinky složek přípravku PREVAC.



onemocněním ve srovnatelné míře, přičemž jednotlivým konkrétním formám postižení (například 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 studii⁷ byla porovnávána 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 PREVAC, onemocnělo 38 % dětí, zatímco po podávání bakteriálního lyzátu onemocnělo 50 % dětí. PREVAC se jevil z tohoto hlediska jako účinnější.

Dále byla provedena prospektivní kontrolovaná studie, která porovnávala účinnost přípravku PREVAC ve srovnání s paracetamolem v léčbě chřipkového syndromu.⁸ Tato studie ukázala, že přípravek PREVAC byl oproti paracetamolu účinnější, pokud jde o ovlivnění ústupu febrilního stavu, lepší výsledky při ústupu klinických příznaků a také nižší výskyt bakteriálních komplikací. U pacientů užívajících přípravek PREVAC se také v podstatně nižší míře vyskytovala bakteriální superinfekce, a proto i nižší potřeba zahájení antibiotické léčby. Ze všech těchto hledisek se tedy přípravek PREVAC jevil jako výhodnější.

Klinické studie potvrdily účinnost a výhodnost využití přípravku PREVAC nejen v akutní fázi chřipky a chřipkovitých onemocnění, kdy přípravek působí pozitivně na imunitní systém a potlačuje symptomy onemocnění, ale i 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 příznaků chřipkových stavů, jako například horečky, bolesti hlavy a svalů, kašle a bolesti v krku.

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 a způsob užití

Děti od 2 let, dospívající a dospělí:

Prevence: Obsah 1 jednodávkového obalu 1krát týdně po dobu 6 týdnů.

Léčba: Od prvních příznaků onemocnění podávat obsah 1 jednodávkového obalu každých 6–8 hodin až do vymizení příznaků. Léčba dětí mladších 2 let má být konzultována s dětským lékařem.

Způsob užití: Vyspat obsah jednodávkového obalu přímo do úst a nechat volně rozpustit pod jazykem.

Balení

6 jednodávkových obalů s obsahem perorálních granulí (po 1 g) v krabičce.

Výrobce

Guna, Via Palmanova 69, Milano, Itálie

Literatura

1. Spencer JA, Shutt DP, Moser SK, et al. Distinguishing viruses responsible for influenza-like illness. *J Theor Biol* 2022;545:111145.
2. Marrari LA, Terzan L, Chaufferin G. *Anas barbariae* for influenza treatment. *Ann Ist Super Sanita* 2012;48:105–109.
3. Casanova P, Gerard R. Bilan de 3 années d'études randomisées multicentriques *Anas barbariae*/placebo. *Proposta Omeopatica* 1988;6:14–17.
4. Ferley JP, Zmirou 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.
5. 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.
6. Colombo M., Rigamonti G., Danza M.L., et al. Comparative evaluation of Guna-Flu vs vaccine for the prevention of influenza syndrome in paediatrics – A prospective, multicentric randomized, controlled clinical trial. *Physiological Regulating Medicine* 2007;2(1):3–10.
7. Supino C. Prevenzione delle infezioni delle alte vie respiratorie in eta pediatrica con Omeogrifi: studio multicentrico controllato. *La Medicina Biologica* 2002;20(3):19–23.
8. Arrighi A, Omeogrifi vs. Paracetamolo nel trattamento della sindrome influenzale – studio clinico prospettico controllato. *La Medicina Biologica* 2013;31(4):3–12.

Poznámka: Statut přípravku: léčivý přípravek dle § 2, odst. 2, písm. g) Zákona o léčivech č. 378/2007 Sb. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Profil vypracovala odborná redakce Edukafarm.

SROVNÁVACÍ HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU PREVAC A VAKCÍNY V PREVENCI CHŘIPKOVÉHO SYNDROMU V DĚTSKÉM VĚKU

Prospektivní, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie

MUDr. M. Colombo, pediatr, Milano, Itálie, MUDr. G. Rigamonti, pediatr, Milano, Itálie, MUDr. M. L. Danza, pediatr, Binasco, Itálie, MUDr. A. Bruno, pediatr, Vimodrone, Itálie

SOUHRN: V období mezi říjnem 2004 a únorem 2005 bylo 100 školních dětí ve věku 2–6 let ošetřovaných ve 4 pediatrických ordinacích, zařazených do státní sítě zdravotnických zařízení (ASL 2 – Miláno, Itálie), randomizováno na skupinu, ve které byla jako prevence chřipky podávána chřipková vakcína (45 dětí), druhou skupinu, ve které byl podáván přípravek PREVAC (45 dětí) a třetí skupinu, ve které byly oba postupy kombinovány. V kontrolní skupině bylo 76 neléčených dětí. Studie ukázala rovnocennou účinnost přípravku PREVAC ve srovnání s referenčním konvenčním postupem a důležitou roli, kterou může hrát tento přípravek v prevenci chřipky, respektive chřipkovitých infekcí. Toto působení přípravku lze vysvětlit imunoproliferačním účinkem jeho komponent, a to i v případech častých antigenních driftů, charakteristických pro virus chřipky. Zajímavé jsou zejména výsledky týkající se synergičtých účinků kombinace chřipkové vakcíny a přípravku PREVAC. Oba způsoby profylaxe významně redukovaly potřebu antibiotické léčby, snížily absence ve škole a v zaměstnání (u rodinných příslušníků); u non-respondentů byl klinický průběh závažnější. Přípravek PREVAC byl ve všech případech dobře snášen. Během studie byla zaznamenána jedna nežádoucí reakce na chřipkovou vakcínu.

ÚVOD

Chřipka je epidemickým onemocněním; její původce patří do virové čeledi Orthomyxoviridae.

Ze sérologického hlediska se chřipkové viry na podkladě antigenicity proteinů jádra dělí na typy A, B a C. Viry typu A jsou rozděleny do podtypů podle povrchových antigenů hemaglutininu (HA) a neuraminidasy (NA). U vodních ptáků, hlavního rezervoáru viru chřipky, byly nalezeny podtypy 15 HA a 9 NA chřipkového viru typu A; pouze 3 z těchto virů (H1N1, H2N2, H3N2) jsou spojeny s onemocněním u lidí. Chřipkový virus, stejně jako veškeré RNA viry, je charakterizován velkou antigenní variabilitou, která se projevuje především u typu A. Antigenní shift je definován jako zvláště častý typ genotypového přeskupeání, při kterém dochází k náhradě jednoho nebo více segmentů virového genomu segmenty chřipkových virů z rezervoáru ptačí infekce (rezervoárem chřipkového viru mohou být i prasata); toto se obvykle stává v případech pandemií, jako tomu bylo například v roce 1957 a 1968.

Každý rok chřipkový virus nakazí proměnlivé procento světové populace (v průměru miliony lidí). Epidemie je definována jako infekce 15–20 % populace a pandemie se objevuje, když je nakaženo v průběhu 1–2 let 50 % světové populace. 25 % dětí ve věku do 1 roku a 18 % dětí ve věku od 1 do 4 let onemocní v západních zemích chřipkovou nebo parainfluenzovou infekcí charakterizovanou zánětem horních nebo dolních dýchacích cest, tonsilitidou, otitidou nebo

enteritidou. Tyto infekce jsou významné vzhledem k jejich epidemiologickým a ekonomickým dopadům (z důvodu nákladů na zdravotní péči) a sociálním dopadům (kvůli délce absence dětí ve škole nebo době, kdy si rodiče musí vzít volno v zaměstnání).

DEFINICE, ETIOLOGIE, KOMPLIKACE, DIAGNOSTIKA

Chřipka je akutní respirační onemocnění s inkubační dobou 12–72 hodin, které postihuje horní a/ nebo dolní dýchací trakt a často je doprovázeno systémovými příznaky jako je horečka, bolest hlavy, bolest svalů a vyčerpaní. (Tabulka 1).

U dospělých pacientů titry viru v rinofaryngeálních lavážích klesají k minimálním hodnotám obvykle od 5. dne. Proto dospělí mohou přenášet infekci po dobu 4–5 dní.

O dětech ve věku do šesti let je známo, že jsou ohroženější virovými infekcemi z důvodu nezralosti jejich imunitního systému. Proto onemocní chřipkou nebo chřipkovitými nemocemi častěji než dospělí, pro které je charakteristický vyzrálý imunitní systém, a onemocnění trvá u dětí z tohoto důvodu ve srovnání s dospělými déle.

Nezralost imunitního systému závisí na 3 faktorech:

- nedotčenost imunitního systému,
- funkční nevyzrálost imunitního systému,
- imunosupresivní působení virových infekcí.

Větší citlivost k infekcím je zvyšována časným vstupem dítěte do dětského kolektivu (denní

jesle, mateřské školy), kde se virus může šířit vzdušnou cestou.

Vystavení dítěte pasivnímu kouření (zejména ze strany kuřáků v rodinném prostředí) může napomáhat rozvoji infekcí dýchacího traktu stejně jako znečištění životního prostředí v městských a průmyslových oblastech. V souladu s pokyny WHO je chřipkový syndrom diagnostikován v případech, že jsou splněny následující podmínky:

- náhlé zvýšení teploty (nad 39 °C),
- bolesti svalů a kloubů jako počáteční příznaky,
- respirační příznaky (faryngolaryngodynie, rinorea, kašel, dyspnoe) spojené se zánětlivými fenomény, které se vyvíjejí v průběhu infekce: faryngotonsilitida, rýma, tracheitida, někdy i bronchitida (častější u dětí do 5 let věku).

Mezi nejběžnější komplikace chřipky patří zánět středního ucha, bakteriální sinusitida a sekundární bakteriální pneumonie, způsobená ve většině případů bakteriemi *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*.

Základní fáze při diagnostikování podezření na chřipkový syndrom se zakládá na anamnéze příznaků a celkovém fyzikálním vyšetření.

STUDIE

Tato klinická studie se zaměřuje na prevenci chřipky a chřipkovitých onemocnění pomocí

protichřipkové vakcíny, přípravku PREVAC nebo kombinace obojího. S přihlédnutím ke zmíněné genetické labilitě chřipkového viru uvádíme následující odlišnosti obou přípravků:

- vakcína stimuluje protilátkovou imunitní odpověď, která se vyznačuje specifíčností a pamětí. Z toho plyne nižší preventivní účinnost s ohledem na antigenní shift nebo drift.
- přípravek PREVAC vyvolává primárně imunitní odpověď zprostředkovanou buňkami (cytotoxickými T lymfocyty a NK buňkami – natural killers), přičemž zajišťuje specifickou i nespecifickou cytolyzu infikovaných buněk; tím je obcházen problém antigenní proměnlivosti chřipkového viru.

Údaje publikované v mezinárodní odborné literatuře jsou v souladu s touto tezí. Očkování má průměrnou účinnost 68 % (s intervalem spolehlivosti mezi 49 % a 79 %). Je to z důvodu specifického působení proti dvěma chřipkovým virům A a B.

U dospělých je průměrná účinnost očkování proti chřipkovému syndromu mnohem nižší (v průměru 12 % s intervalem spolehlivosti mezi 6 % a 18 %), protože jeho preventivní působení je ovlivňováno současným výskytem mnoha dalších patogenních vlivů, které mohou způsobit chřipkové příznaky.

Očkování nechrání proti kmenům chřipkových virů odlišným od těch, ze kterých je vakcína připravena, ani proti dalším virům, které způsobují respirační onemocnění s příznaky podobnými chřipce. Existuje přes 200 antigeně odlišných virů odpovědných za chřipkovitá onemocnění (ILI – Influenza-like illnesses): rhinoviry, coronaviry, RS viry, metapneumoviry, viry parainfluenzy a adenoviry.

Virologové a infektologové uznávají, že jedním z omezení očkování proti chřipce inaktivovaným virem je nedokonalá stimulace imunitního systému, zejména slizniční a buněčné imunity. I když je procento sekundárních nežádoucích příznaků po očkování vakcínou proti chřipce velmi nízké, byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

- místní: krátkodobé kožní reakce (maximálně 48 hodin) jako například erytém, edém, bolestivost
- systémové: (především u jednotlivců, kteří předtím nebyli v kontaktu s chřipkovým virem) jako například horečka, bolest hlavy, bolest svalů, zimnice, veškeré příznaky chřipkového typu, které se mohou objevit v mírné formě za 6–8 hodin po očkování a trvají do 48 hodin.

CÍLE STUDIE

Tato klinická studie měla čtyři hlavní cíle:

- **zhodnotit účinnost přípravku PREVAC v prevenci chřipkových příznaků v dětském věku,**
- **zhodnotit účinnost tohoto přípravku v porovnání s konvenční léčbou,**
- **vyhodnotit použití antibiotické léčby u skupiny léčené přípravkem PREVAC nebo vakcinací v porovnání s neléčenou kontrolní skupinou,**
- **zhodnotit výskyt nepříznivých reakcí na protichřipkovou léčbu.**

Pro tyto účely byla uspořádána prospektivní, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie se souborem 176 dětí v péči všeobecných pediatrů ze čtyř pediatrických ordinací zařazených do zdravotnického systému ASL 2 v Miláně). Studie probíhala v období od října 2004 do února 2005.

PRINCIP STUDIE

Princip studie – porovnání účinnosti preventivních opatření – chřipkové vakcíny a přípravku PREVAC – vychází z úvahy, že pro chřipkový virus je charakteristická vysoká antigenní variabilita,

projevující se jako častý shift nebo drift, které činí protilátkovou odezvu na očkování částečně neúčinnou, zatímco imunitní odpověď zprostředkovaná buňkami (cytotoxické T lymfocyty a NK buňky) tento problém obchází.

PACIENTI A METODIKA

Skupina pacientů

Do studie byly zařazeny děti, které v roce předcházejícím této studii prodělaly minimálně 4 chřipkové epizody nebo RRI (recidivující respirační infekce), ve stejném sledovacím období (říjen–únor). V době zahájení studie byly všechny zařazené děti v dobrém zdravotním stavu.

Zařazovací kritéria

Do studie bylo zařazeno 176 dětí, které navštěvovaly 4 pediatrické ordinace a splnily následující požadavky:

- věk 2–6 let,
- docházka do školy,
- zařazení též alergičtí jedinci.

ROZLOŽENÍ PACIENTŮ

Skupina A: chřipková vakcína (n=45)

Skupina B: PREVAC (n=45)

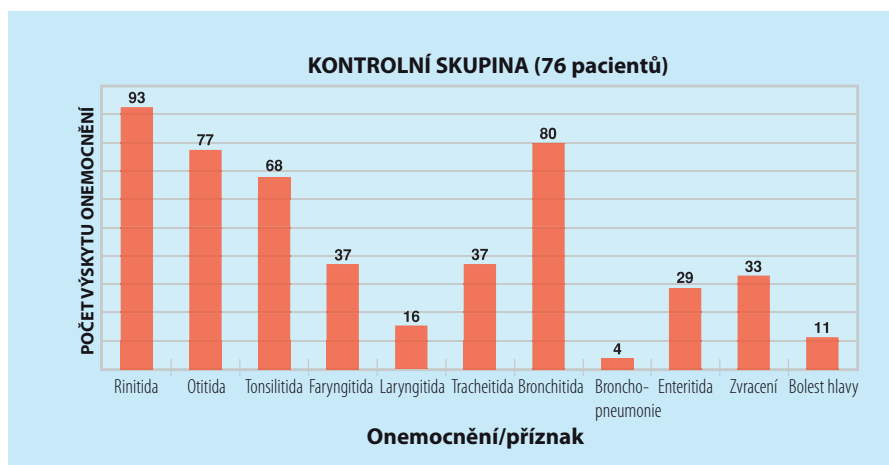
Skupina C: PREVAC + chřipková vakcína (n=10)

Skupina D: Žádná léčba – kontrolní skupina (n = 76)

Tabulka 1. Rozdělení pacientů do skupin.

MORBIDITA			
	OR	(95% CI)	
Skupina očkování proti chřipce (A)	0,22	0,10	0,45
Skupina PREVAC (B)	0,38	0,16	0,89
Skupina PREVAC + očkování proti chřipce (C)	0,11	0,04	0,33

Tabulka 2. Morbidita v jednotlivých skupinách (OR=poměr šancí; hodnota nižší než 1 znamená účinnost dané modality. 95% CI=interval spolehlivosti).



Tabulka 3. Výskyt onemocnění/příznaků v kontrolní skupině.

Vylučovací kritéria

Byly vyloučeny děti

- se závažnou poruchou imunity,
- se současně probíhající léčbou imunosupresivou.

Rozdělení pacientů

- Skupina A (n = 45): léčba chřipkovou vakcínou,
- Skupina B (n = 45): léčba pomocí PREVAC,
- Skupina C (n = 10): léčba pomocí PREVAC + chřipkovou vakcínou,
- Skupina D (n = 76): žádná léčba (kontrolní skupina).

LÉČEBNÉ POSTUPY

Skupina A: protichřipková vakcína VAXIGRIP® Bambini Split (antigeny A/New Caledonia/20/99 (H1N1)–IVR–116: A/Moscow 10/99 (H3N2) A/Panama 2007/99 (RESVIR 17) B/HongKong/330/2001/B/Shangdong 7/97). Vakcína splňovala doporučení WHO pro severní polokouli a pokyny EU na sezóny 2002–2005.

- děti ve věku 6–35 měsíců: 1. dávka: 0,25 ml – musí být zopakována po 4 týdnech ve stejné dávce (v případě prvního očkování),
- děti ve věku nad 35 měsíců: 1. dávka: 0,50 ml – musí být zopakována po 4 týdnech ve stejné dávce (v případě prvního očkování).
- Způsob podání: i.m. nebo hluboká s.c. injekce.

Skupina B: PREVAC

- děti ve věku 6–35 měsíců: ½ monodávky týdně po dobu 8 týdnů,
- děti ve věku nad 35 měsíců: 1 monodávka týdně po dobu 8 týdnů,
- způsob podání: sublinguální podání.

Skupina C: PREVAC + chřipková vakcína

Skupina D: žádná léčba (kontrolní skupina)

SLEDOVÁNÍ

Během období sledování byly shromažďovány údaje o možném vzniku těchto onemocnění/příznaků: rinitidy, otitidy, tonsilitidy, faryngitidy, tracheitidy, bronchitidy, bronchopneumonie, enteritidy, zvracení, bolesti hlavy; u každého z těchto stavů byly v deníku matky zaznamenávány údaje související s účinností zvolených postupů:

- počet dní horečky,
- maximální zaznamenaná teplota,
- počet dní absence ve škole,
- počet dní absence rodiče v práci,
- použití antibiotické léčby.

PREVAC

PREVAC je komplexní léčivý přípravek užívaný ve fyziologické regulační medicíně (FRM), který se skládá z následujících složek: Aconitum napellus, Belladonna, Echinacea, Asclepias vincetoxicum, Anas barbariae hepatis et cordis extractum, Cuprum, Haemophilus influenzae, sacharóza q.s. ad 1 g. PREVAC obsahuje látky se dvěma typy účinku:

- 1) imunostimulační látky
- 2) látky pro potlačení příznaků

1. IMUNOSTIMULAČNÍ LÁTKY

Účinné látky pro imunostimulaci jsou následující: *Anas barbariae hepatis et cordis extractum*, *Haemophilus influenzae*, *Asclepias vincetoxicum*.

Anas barbariae hepatis et cordis extractum

- Extrakt je získáván z autolyzátu kachních jater a srdce.

- Chřipkové viry vytvářejí rezervoár v srdci a játrech tohoto ptačího druhu, zdravého nositele chřipkových virů v období mezi epidemiemi. Tato tkáň je nositelem specifických antigenů.

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae je jedním z původců širokého spektra onemocnění horních a dolních cest dýchacích, včetně otitid, sinusitid, zánětů průdušek a zápalu plic. Použití nízké koncentrace inaktivované bakterie *Haemophilus influenzae* vede ke ztrátě patogenity, ale zůstává zachována imunitní stimulace, která je zacílena vůči konkrétnímu původci onemocnění. Dochází ke stimulaci především buněčné imunity (makrofágy, Th lymfocyty, NK buňky, polymorfonukleární buňky). Přítomnost *H. influenzae* v přípravku zajišťuje posílení imunitního systému v boji s bakteriální superinfekcí, ke které může dojít v průběhu onemocnění chřipkou či parainflouzou. Přítomnost *H. influenzae* rozšiřuje imunoprotektivní spektrum přípravku PREVAC, který působí nejen vůči chřipkové a parainflouzové infekci, ale též snižují riziko bakteriální superinfekce a nemocí zapříčiněných touto bakterií.

Asclepias vincetoxicum

Asclepias vincetoxicum vyvolává nespecifickou imunostimulaci prostřednictvím zvýšení počtu makrofágů, T lymfocytů a polymorfonukleárních buněk.

Účinné látky zodpovědné za imunostimulaci je možné rozdělit do dvou oblastí:

- První oblast je tvořena *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* a *Haemophilus influenzae*, které stimulují specifickou imunitu zprostředkovanou buňkami: Th lymfocyty a cytotoxickými T lymfocyty (posledně jmenované zajišťují specifickou cytolýzu buněk infikovaných chřipkovým virem) a nespecifickou imunitu zprostředkovanou NK buňkami.
- Druhá oblast je tvořena látkou *Asclepias vincetoxicum*, která funguje prostřednictvím stimulace nespecifické humorální imunity (zejména sítě cytokinů, IFN- γ a lysozymu).

U *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* a *H. influenzae* se předpokládá synergický účinek a komplementarita s *Asclepias vincetoxicum*.

2. LÁTKY PRO POTLAČENÍ PŘÍZNAKŮ

K těmto složkám patří *Aconitum napellus*, *Belladonna*, *Echinacea* a *Cuprum*. Tyto účinné látky působí v počátečních fázích zánětlivého procesu (neurogenní a vaskulární fáze) a zejména

při akutních horečnatých stavech. To znamená, že léčivý přípravek PREVAC je indikován též pro léčbu příznaků chřipky a parainfluenzy, a ne pouze jako prevence příznaků chřipky a nachlazení (v prevenci tyto látky účinně snižují reaktivitu subzánětlivých fází reakce organismu). Přítomnost těchto účinných látek má také přesné odůvodnění z hlediska synergie s účinnými imunostimulačními látkami.

STATISTICKÁ ANALÝZA A VÝSLEDKY

Výsledky byly zpracovány a analyzovány s použitím ukazatele OR – poměru šancí, přičemž v úvahu byl vzat interval spolehlivosti.

Tento model statistické analýzy umožňuje hodnocení účinku přípravku PREVAC v porovnání s chřipkovou vakcínou při prevenci vzniku příznaků chřipky a nachlazení, výsledek vyjadřuje významnost pozitivitu nebo negativitu preventivní účinnosti, a to absolutně, nikoli ve formě procentuálně vyjádřené účinnosti (Tabulka 2).

DISKUSE

Tato studie prokázala, že u léčených dětí oba zvolené postupy mají zřejmý preventivní účinek v porovnání s kontrolní skupinou (Tabulka 3).

U obou preventivních postupů se projevila účinnost při potlačování některých onemocnění souvisejících s chřipkou (Tabulka 4, 5).

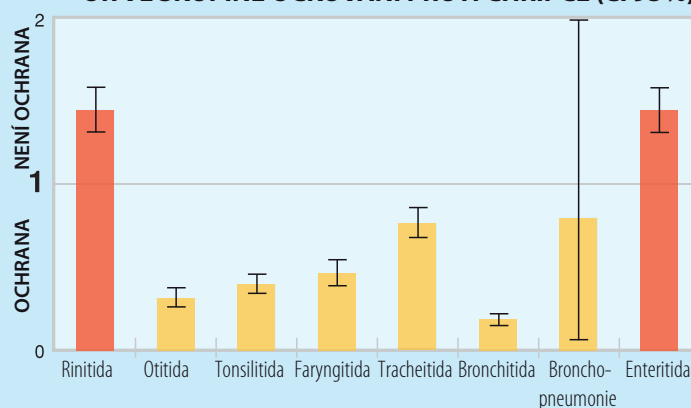
Procento epizod akutních respiračních infekcí, u kterých bylo třeba nasadit antibiotika, bylo u léčených skupin významně sníženo z 65 % na 40 % (Tabulka 6).

U dětí zařazených do skupiny léčených přípravkem PREVAC nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky. Compliance dětí a jejich rodičů byla u tohoto přípravku optimální.

Východiskem pro jakékoliv budoucí studie porovnání PREVAC a chřipkové vakcíny by měla být skutečnost, že existuje možnost terapeutického přesahu mezi těmito dvěma přípravky, respektive jejich komplementarity, což je vysvětlitelné mechanismem jejich účinku: protilátková imunostimulace v důsledku specifčnosti, paměti a velmi vysoké selektivity chřipkové vakcíny, ale také její „bezbrannost“ vůči virovému driftu; imunostimulace zprostředkovaná buňkami u přípravku PREVAC poskytovala účinnou obranu dokonce i v případě virového driftu (Tabulka 7).

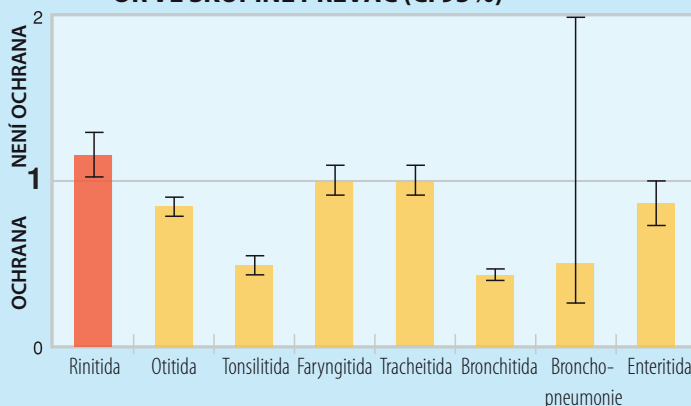
Zdroj: *Physiological Regulating Medicine* 2007;2(1):3–10.

OR VE SKUPINĚ OČKOVÁNÍ PROTI CHŘIPCE (CI 95%)



Tabulka 4: Onemocnění zaznamenaná ve skupině léčené chřipkovou vakcínou, OR = Poměr šancí, CI = Interval spolehlivosti

OR VE SKUPINĚ PREVAC (CI 95%)



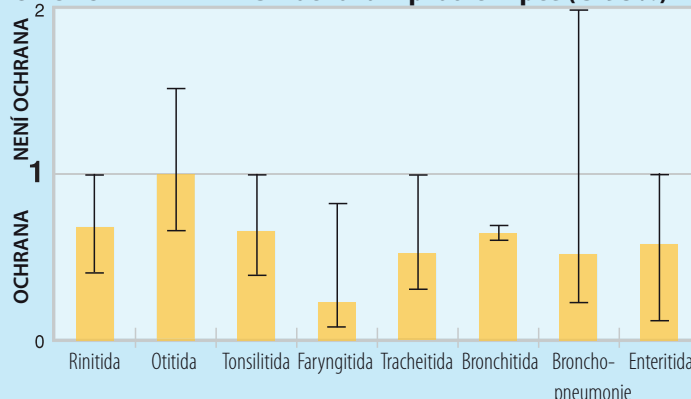
Tabulka 5: Onemocnění zaznamenaná ve skupině léčené PREVAC, OR = Poměr šancí, CI = Interval spolehlivosti

POUŽITÍ ANTIBIOTIK

	OR	(CI 95%)	
Skupina vakcíny proti chřipce (A)	0,53	0,49	0,58
Skupina PREVAC (B)	0,56	0,52	0,60

Tabulka 6: Použití antibiotik ve skupinách A a B.

OR SKUPINA PREVAC + očkování proti chřipce (CI 95%)



Tabulka 7: Onemocnění zaznamenaná ve skupině léčené PREVAC + chřipkovou vakcínou, OR = Poměr šancí, CI = Interval spolehlivosti

PŘÍPRAVEK PREVAC V PREVENCI INFEKČÍ HORNÍCH CEST DÝCHACÍCH U DĚTÍ

Prospektivní, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie

MUDr. Costantino Supino, pediatr, Formia, Itálie

Souhrn: V předkládané klinické studii, do které bylo zařazeno 292 dětí ve věku od 3 do 6 let, jsme srovnávali účinnost přípravku PREVAC s referenční léčbou v prevenci infekcí horních cest dýchacích. Pacientům byl podáván komplexní přípravek PREVAC nebo referenční léčba, která spočívala v podávání bakteriálních lyzátů (Biomunil, Bronchomunal). Pro hodnocení výsledků byl použit parametr morbidity v průběhu 165denního sledování. Studie prokázala klinickou účinnost podávání přípravku PREVAC; ve skupině léčené lyzáty byla zaznamenána v průměru 50% míra nemocnosti, zatímco ve skupině léčené léčivým přípravkem PREVAC byla míra nemocnosti podstatně nižší (38 %).

ÚVOD

Infekce horních cest dýchacích (IHCD) představují nejčastější onemocnění v dětském věku. Přestože většinou nevedou k závažnému klinickému stavu, mají nepříznivý vliv na kvalitu života dítěte a jsou příčinou vysokých zdravotnických a sociálních nákladů.

Hlavními patogeny, které napadají horní cesty dýchací, jsou viry, mykoplazmata a bakterie. Mohou osídlit různé části dýchacího traktu a způsobit nejrůznější patologické změny, často v blízkosti kolonizovaných oblastí. Respirační trakt může být osídlen různými patogeny současně, nebo mohou infekce na sebe vzájemně navazovat.

Nejvíce postiženými věkovými skupinami jsou děti v předškolním a časném školním věku, v období, kdy dítě navštěvuje mateřskou a základní školu – tedy zařízení s vysokou koncentrací osob, která usnadňuje rozvoj infekce a zvyšuje možnost přenosu. Větší počet sourozenců rovněž predisponuje k infekcím a zvyšuje jejich výskyt, především pokud navštěvují stejnou mateřskou či základní školu. Z hlediska patofyziologie se vždy jedná o identické patologické procesy – zánět a otok sliznice, překrvení cév, hypersekreci hlenu a změny ve struktuře a funkci mukociliárního aparátu.

Po první zánětlivé fázi vyvolává nezralost imunitního systému charakteristická pro období dětství kompenzační reaktivní hypertrofií lymfatických struktur, což může vést k postupné progresi a případným komplikacím. U dětí s vysokou frekvencí výskytu infekcí dýchacích cest je nutné podávat individuálně nastavenou specifickou léčbu 2–3krát ročně, především v zimních měsících. Onemocnění respiračního traktu je možno interpretovat z hlediska patofyziologického. Respirační trakt je jednou ze soustav, které jsou aktivovány ve fázi exkrece toxinu. Tvorba hlenu a struktura epitelu usnadňují drenáž toxinů z dýchacích cest prostřednictvím fyziologické mukociliární

clearance a účinného mechanismu sekrece při odstraňování prachu, inertních toxinů, bakterií, virů a dalších. Kašel a bronchospasmus jsou obrannými mechanismy, jež zabraňují průniku toxinů. Reaktivní fáze v podobě intenzivního zánětu není nic jiného než aktivace nespecifické a specifické reakce obranných systémů. Snížení průchodnosti dýchacích cest v důsledku rozsáhlého působení patologických nox spolu s postižením mukociliární aktivity způsobují přechod do chronicity, který společně s chronickým hromaděním toxinů zahajuje degenerativní fázi.

Častý výskyt infekcí respiračního traktu narušuje biorytmy pojivové tkáně. V dětském věku dochází k hypertrofii lymfatické tkáně vzhledem k tomu, že imunologická nezralost u dětí vede ke zvýšení aktivity lymfatické tkáně s cílem kompenzace nedostatečné kvality odpovědi zvýšenou kvantitou obranné tkáně. Hypertrofie lymfatické tkáně především v oblasti adenoidních ve-

getací a patrových tonzil ovlivňuje kvalitu života dětí, které pak trpí fonačními, olfaktorickými, respiračními a neuroreflexními poruchami v důsledku změn funkce sliznice hlavních dýchacích cest.

Retrospektivní studie, do které byly zařazeny děti, které trpěly spánkovými dechovými poruchami (noční apnoe a chrápání), ukázala, že u těchto dětí docházelo k zaostávání ve školní výuce – v průběhu prvních několika let školní docházky (nebo i před jejím zahájením) byl pozorován „studijní dluh“, který nebyl nikdy zcela „splacen“. To často znamená, že takové děti musí podstoupit adenotomii a/nebo tonzilektomii.

Adenoidní vegetace jsou spojeny s vývojem centrální nervové soustavy (CNS). Období dozrávání CNS souvisí se ztrátou kontroly změn teploty (objevují se febrilní křeče) a s atrofii adenoidních vegetací. Adenoidní vegetace mají proto ochrannou roli vůči CNS v její maturační fázi. V souvislosti s hodnocením adenoidních vegetací je třeba brát v úvahu i neurologický stav pacienta vzhledem k tomu, že poškození v souvislosti s adenotomií může vést k neurologickým poruchám. Patrové tonzily hrají velmi významnou roli v aktivaci imunitního systému díky svému významnému postavení, pokud jde o kontakt s vnějším antigenním materiálem. Zánětlivá onemocnění tonzil jsou proto určitým „indikátorem“ nezralosti imunitního systému u dětí. Tonzilektomie, především v předškolním věku, by se měla provádět pouze v absolutně nezbytných případech. Od školního věku je tonzilektomie indikována především při opakovaných tonzilitidách, kdy tonzily působí jako ložisko infekce.

MATERIÁL A METODY

Do této studie jsme zařadili děti obou pohlaví ve věku 3 až 6 let. Ze studie jsme vyloučili subjekty s následujícími chorobami v anamnéze:



1. respirační alergie,
2. chronická kardiopulmonální onemocnění,
3. neuropsychiatrická onemocnění,
4. renální onemocnění.

Všechny děti zahrnuté do této studie navštěvovaly školu – tento parametr jsme považovali za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů výměny a šíření respiračních patogenů (kapénková infekce).

Děti byly randomizovaně přiřazeny k léčbě přípravkem PREVAC, nebo bakteriálními lyzáty (Biomunil, Bronchomunal).

Přípravek PREVAC byl podáván v dávce jedna dóza pelet týdně po dobu alespoň tří po sobě následujících měsíců; Biomunil byl aplikován v dávce 4 sáčky týdně po dobu prvních tří týdnů, poté 4 sáčky za měsíc po dobu tří po sobě následujících měsíců; Bronchomunal děti užívaly v množství 10 kapslí za měsíc po dobu tří měsíců.

Přípravek PREVAC obsahuje tyto účinné složky: *Anas barbariae* (autolyzát ze srdce a jater), *Haemophilus influenzae*, *Asclepias vincetoxicum*, *Aconitum napellus*, *Belladonna*, *Cuprum*, *Echinacea*.

Přípravek Biomunil obsahuje ribosomální frakce bakterie *Klebsiella pneumoniae* (3,5 dílu); *Streptococcus pneumoniae* (3 díly); *Streptococcus pyogenes* skupiny A (3 díly); *Haemophilus influenzae* (0,5 dílu). Přípravek rovněž obsahuje frakce membrány bakterie *Klebsiella pneumoniae* (15 dílů v lyofilizátu, který je ekvivalentní 0,525 mg ribosomální RNA).

Biomunil je považován za imunostimulační přípravek, vzhledem k tomu, že dodává imunitnímu systému bakteriální antigeny a stimuluje tak tvorbu protilátek.

Přípravek Bronchomunal (rovněž známý pod firemním názvem Broncho-Vaxom) obsahuje lyofilizované frakce bakterií *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* a *K. ozaena*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* a *S. viridans* a *Neisseria catharralis*. Působí prostřednictvím zvýšení poměru počtu Th lymfocytů a T supresorových lymfocytů, a tím i zvýšení koncentrace INF- γ , IgA a IL-24, 5, 11 bez změny koncentrace IgE.

Lékaři, kteří zařazovali své dětské pacienty do této multicentrické studie*, shromáždili data ve druhé polovině února 2002 (únor je období s maximálním výskytem infekcí horních cest dýchacích). Hodnotili jsme, kolik dětí zařazených do studie bylo postiženo infekcemi horních cest dýchacích, která antibiotika a/nebo protizánětlivé léky a/nebo jiné léky byly použity, zda se děti uzdravily; a rovněž jsme sledovali compliance s léčbou a příčiny případného nedodržování léčebného režimu.

Soubor studie tvořilo celkem 291 dětí, jež byly rozděleny do skupiny léčené přípravkem PREVAC a skupiny, v níž byly podávány bakteriální lyzáty (Obrázek 1).

Skupina léčená přípravkem PREVAC sestávala ze 142 dětí, rozdělených do 3 podskupin podle věku (Obrázek 2):

1. **od 3 do 4 let: 59 (41,5 %),**
2. **od 4 do 5 let: 47 (33,1 %),**
3. **od 5 do 6 let: 36 (25,3 %).**

VÝSLEDKY

Cílem této studie bylo hodnocení účinnosti dvou různých léčivých přípravků obsahujících bakteriální lyzáty a kombinovaného přípravku PREVAC z hlediska prevence.

Ve skupině užívající přípravek PREVAC (142 dětí) byli 4 pacienti ze studie vyřazeni – jeden pro opakující se bolesti břicha po podání léku, jeden podstoupil adenotomii, jeden pro zjištěnou atopii a jeden z rozhodnutí matky. Ve studii tak pokračovalo 138 dětí.

V průběhu studie onemocnělo v této skupině infekcí horních cest dýchacích 53 dětí (38,4 %) (Obrázek 4).

Rozdělení skupiny 53 nemocných dětí podle věkových skupin bylo následující: 32 (60,3 %) dětí ve věku od 3 do 4 let, 13 (24,5 %) ve věku od 4 do 5 let a 8 (15 %) ve věku od 5 do 6 let.

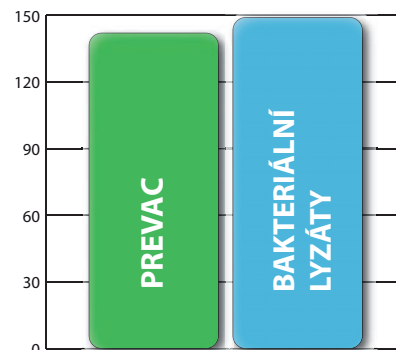
Ve skupině, v níž byla podávána preventivní léčba bakteriálními lyzáty (149 dětí), přerušili účast ve studii dva pacienti – jeden pro bolest břicha po podání léku a jeden pro onemocnění matky, které znemožňovalo podávat léčbu podle pokynů. Ve studii tak pokračovalo 147 dětí.

V průběhu studie onemocnělo v této skupině infekcemi horních cest dýchacích 74 dětí (50,3 %) (Obrázek 5). S ohledem na věkové skupiny bylo rozdělení 74 nemocných dětí následující: 25 (33,7 %) ve věku od 3 do 4 let, 31 (41,9 %) ve věku od 4 do 5 let a 18 (24,3 %) ve věku od 5 do 6 let.

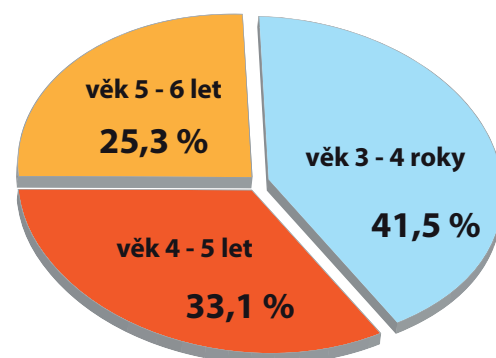
DISKUSE

Infekce horních cest dýchacích jsou v dětském věku velmi časté. Tato skutečnost znamená významné náklady pro zdravotnický systém a ztrátu pracovních dnů pro rodiče, kteří jsou nuceni zůstat doma a pečovat o své nemocné dítě. Infekce horních cest dýchacích jsou důsledkem kombinace působení řady faktorů, jako například:

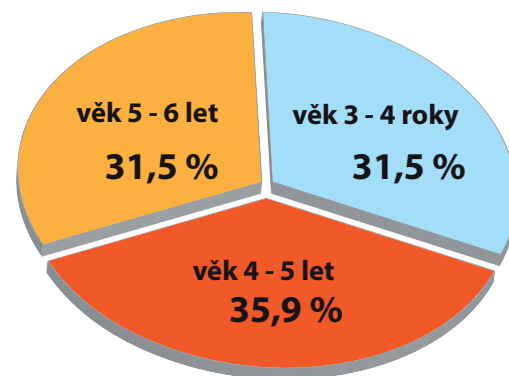
- časná socializace: z většiny studií vyplývá, že socializace v předškolním věku, především v časném dětství, vede ke zvýšení frekvence infekcí v důsledku zvýšeného rizika přenosu infekce,



Obrázek 1. Rozložení zařazených pacientů po randomizaci



Obrázek 2. Rozložení pacientů zahrnutých do skupiny přípravku PREVAC podle věku



Obrázek 3. Rozložení pacientů zahrnutých do kontrolní skupiny (bakteriální lyzáty) podle věku

- pasivní inhalace tabákového kouře: tento faktor narušuje různé lokální obranné mechanismy,
- znečištění životního prostředí,
- sezonní faktory: infekce horních cest dýchacích jsou obvykle nejčastější v období podzim–zima,
- vysoký počet členů žijících v jedné domácnosti: především pokud se jedná o členy v dětském věku. To může být významný faktor obdobně jako časná socializace.



V této studii jsme srovnávali účinnost bakteriálních lyzátů a kombinovaného léčivého přípravku PREVAC v prevenci infekcí horních cest dýchacích. Z hodnocení vyplývá, že po podání těchto dvou přípravků byl zaznamenán pouze jeden nežádoucí účinek, a to bolest břicha (1 případ v každé skupině). Infekcí horních cest dýchacích onemocnělo pouze 38 % dětí zařazených do skupiny užívající přípravek PREVAC ve srovnání s 50 % dětí v kontrolní skupině. Procentuální hodnoty jasně ukazují, že přípravek PREVAC má v prevenci vyšší účinnost než bakteriální lyzáty.

Provedeme-li detailnější analýzu dat podle

věkové skupiny dětí, které onemocněly infekcí horních cest dýchacích, zjišťujeme u skupiny dětí užívajících bakteriální lyzáty hodnoty od 34 % v podskupině od 3 do 4 let, do 24 % v podskupině od 5 do 6 let, zatímco ve skupině dětí užívajících přípravek PREVAC se jednalo o hodnoty od 60 % v podskupině od 3 do 4 let, do 15 % v podskupině od 5 do 6 let. Snížený výskyt infekcí v této věkové skupině lze předpokládat, vzhledem k vyžívání imunitního systému, které dosahuje maxima kolem 5. až 6. roku života.

Viry a bakterie „využívá“ organismus dítěte pro další vývoj individuálního imunitního

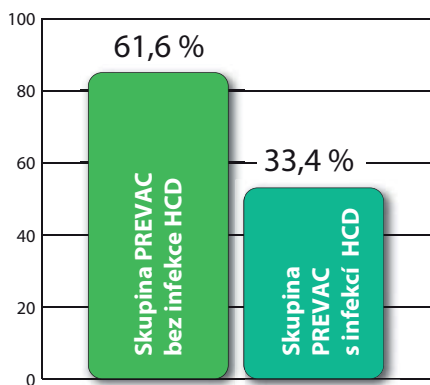
systému pomocí různých mechanismů, jako jsou febrilie a uvolňovací a blokační procesy. S ohledem na tyto předpoklady lze vyslovit hypotézu, že přítomnost bakteriálních antigenů v lyzátech podporuje zránění imunitního systému. Vzhledem k tomu, že imunomodulace není spojena se stabilizací sliznic a doprovodnou drenážní terapií a aktivací vylučování, tyto antigeny „zaplavují“ extracelulární prostor, což může snižovat kvalitu imunitní odpovědi.

Přípravek PREVAC posiluje reaktivní funkce a stabilizuje sliznice, čímž snižuje morbiditu, a tudíž má vyšší účinnost v prevenci.

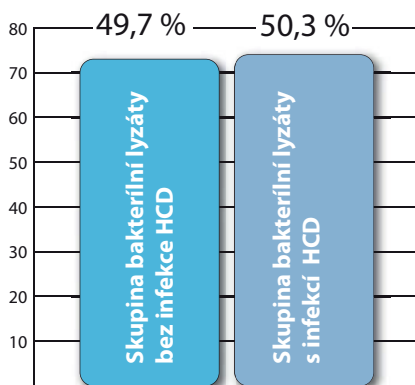
Poznámka: Autor děkuje prof. L. Milanimu za revizi rukopisu, převzatého z dizertační práce, kterou autor obhájil v Římě dne 22. 6. 2002.

* Pacienti zařazení do této studie pocházeli z ordinací těchto lékařů (abecedně): MUDr. G. Bianco, pediatr v oblasti Formia; MUDr. V. Favi, pediatr v oblasti Gaeta; MUDr. M.A. Rainone, pediatr v oblasti San Felice Circeo; MUDr. C. Supino, pediatr v oblasti Itri; MUDr. A. Urbano, pediatr v oblasti Fondi. Všechny uvedené oblasti náležejí do provincie Latina (Lazio, Itálie).

Zdroj: La Medicina Biologica 2002(3):19–23.



Obrázek 4. Počet případů a podíl infekcí horních cest dýchacích ve skupině přípravku PREVAC



Obrázek 5. Počet případů a podíl infekcí horních cest dýchacích ve skupině bakteriálních lyzátů

PŘÍPRAVEK PREVAC VERSUS PARACETAMOL V LÉČBĚ CHŘIPKOVÉHO SYNDROMU

Prospektivní kontrolovaná klinická studie

MUDr. Antonello Arrighi, pediatr, San Giovanni Valdarno, Arezzo, Itálie

Souhrn: V klinické studii, do které bylo zařazeno 159 pacientů (85 dívek, 74 chlapců) ve věkovém rozmezí od 3 do 12 let (průměrný věk 6 let 7 měsíců), byla srovnávána léčebná účinnost kombinovaného léčivého přípravku PREVAC oproti paracetamolu, který se v lékařské praxi běžně používá k léčbě příznaků chřipkového onemocnění. Pacienti byli rozděleni do 2 skupin: skupina A (PREVAC: n=78) a skupina B (paracetamol: n=81). Při první registrační návštěvě, uskutečněné do 24 hodin od nástupu prvních příznaků chřipkového onemocnění, byla posuzována tělesná teplota, případné předchozí očkování proti chřipce a byly zaznamenány sledované příznaky a rozděleny na obecné, respirační a intestinální. Následně byl odděleně posuzován parametr horečky, kontrolovaný po 24, 48 a 72 hodinách, a ostatní příznaky vyšetřované po 4 a 7 dnech. K posouzení účinnosti předepsané léčby byl použit dotazník, v němž byly seřazeny obecné, respirační a intestinální příznaky na základě bodového ohodnocení od 0 (bez příznaků) do 3 (příznaky značné závažnosti). Rozdělení pacientů do některé z obou skupin proběhlo na základě osobní a dobrovolné volby rodiny (outcome evaluation). Faktory použité pro vyhodnocení rozdílné účinnosti léčby byly následující: snížení tělesné teploty pod 37 °C a různé bodové ohodnocení příznaků zjištěné z klinického dotazníku při jednotlivých vyšetřeních. Z analýzy výsledků vychází jasná léčebná převaha přípravku PREVAC: procento pacientů, u nichž došlo k odeznění příznaků horečky, vychází vyšší ve skupině A (PREVAC) než ve skupině B (konvenční léčba), a to po 24, 48 a 72 hodinách. Také klinické výsledky získané při jednotlivých kontrolních vyšetřeních vykazují statistické rozdíly ve prospěch skupiny A oproti skupině B. To vše dokazuje, že kromě preventivního použití, jehož účinnost byla prokázána již v předchozích studiích s přípravkem PREVAC, lze tento přípravek úspěšně používat i při léčbě akutních příznaků chřipkového syndromu, respektive chřipkovitých onemocnění (influenza-like illness, ILI), neboť vede k rychlému ústupu příznaků, vyznačuje se vynikající snášenlivostí a nemá žádné nežádoucí účinky.

Úvod

Chřipka je akutní onemocnění dýchacích cest způsobené chřipkovými viry. Klinický obraz chřipky jak při epidemiích, tak při pandemích je velmi proměnlivý: od jednoduché rýmy přes zánět hltanu až po virový zápal plic, jenž může být i smrtelný. Kromě toho existují i bezpříznakové formy, které mohou být u některých epidemií dokonce častější než formy s příznaky chřipky. Projevy chřipky způsobené viry typu A nebo typu B jsou v podstatě stejné, i když závažné formy onemocnění se u chřipky typu B objevují méně často.

U nejmenších dětí jsou klinické příznaky často podobné jiným virovým onemocněním dýchacích cest, u nichž převažují projevy zasažení horních nebo dolních dýchacích cest: od běžného nachlazení přes záněty hltanu a průdušnice, bronchitidy, záněty průdušinek až po zápal plic; vysoká teplota a celkové zhoršení zdravotního stavu; velmi častý je kašel, objevuje se zvracení; 15 % případů se vyskytuje lehký průjem.

U starších dětí, dospívajících a dospělých se objevuje náhlý vzestup teploty (obvykle nad 38 °C), doprovázený zimnicí, zčervenáním ob-

ličejů, bolestí hlavy, bolestí svalů (především zádočných), nechutenstvím a celkovou malátností; často se objevuje i rýma a kašel doprovázený pocitem pálení nebo skutečnou bolestí za hrudní kostí; v 50 % případů se vyskytuje bolest v krku, dále světlolpachost, slzení, pálení a pocit bolesti při pohybu očí. Při některých epidemiích se objevuje rovněž nevolnost, průjem a bolesti břicha. Teplota trvá obvykle 2–3 dny, ale může trvat i déle; kašel přetrvává 7–10 dní; celkový pocit únavy může trvat 2 týdny či déle, pokud byla užívána farmaka se sedativním účinkem. Souhrnně se všechna onemocnění s nejruznější etiologií (chřipkový virus, virus parainfluenzy, respirační syncytiální virus, rhinovirus, adenovirus a další), avšak s podobnými příznaky, označují souhrnně jako chřipkovitá onemocnění (influenza-like illness, ILI).

Etiologie chřipky

Chřipkové viry patří do čeledi Orthomyxoviridae, která zahrnuje chřipkové viry typu A, B, C. Příslušnost virů k typu A, B a C je založena na vlastnostech nukleoproteinu (NP) a bílkovinných antigenů matrixu (M).

Chřipkové viry A jsou ohraničeny lipidovou membránou, z jejíhož povrchu vystupují struktury ve tvaru tyčinek tvořené antigeny, dvěma virovými glykoproteiny s obrovským patogenetickým významem. Na jejich základě se viry chřipky typu A dále dělí na podtypy: hemaglutinin (H) a neuraminidáza (N). Je známo 16 podtypů hemaglutininu (od H1 do H16) a 9 podtypů neuraminidázy (od N1 do N9). U člověka jsou viry typu A, jež způsobují chřipku, charakterizovány třemi typy hemaglutininu (H1, H2, H3) a dvěma typy neuraminidázy (N1, N2). Viry chřipky typu A postihují kromě lidí také zvířata, jako prasata, koně, mořské savce a ptáky.

Chřipkový virus B je stabilnější než virus typu A, podléhá méně antigenním mutacím, a má tudíž značnou imunologickou stabilitu.

Chřipkový virus C se v lidské patologii vyskytuje zřídka, snad proto, že infekce ve většině případů probíhá skrytě; nevyskytuje se v epidemiích. Jak jsme si mohli všimnout, viry chřipky typu A mohou nakazit kromě lidí také zvířata, jako vodní ptáky, kuřata, krocany, kachny, husy, vepře, koně a mořské savce (delfíny, velryby, tuleně a další). Toto typické šíření nekonečně

zvyšuje možnost mutací RNA virů; velké rezervy má virus chřipky u vodního ptactva. Variace H a N mohou nastat nezávisle jedna na druhé; k menším změnám (driftům) dochází víceméně neustále, což vyplývá z principu přirozeného výběru. Pokud jde o větší změny (shift), jsou méně časté a jsou zodpovědné za pandemie. Antigenní drift se týká bodových mutací aminokyselinové sekvence zodpovědných za variace antigenů, především hemaglutininu, na úkor vazebných míst s protilátkami, neboť nový kmen dostává přednost. Antigenní drift (se změnami méně než 5 % genomu) stojí za každoročními epidemiemi, které se objevují v období mezi pandemiemi.

Hlavní antigenní změny, označované jako shift, zapříčiňují chřipkové pandemie, objevující se v nepravidelných intervalech každých 10 až 40 let. Jde pouze o viry chřipky typu A, které vykazují tento dramatický typ antigenní variace, kvůli níž se populace s nedostatečným množstvím ochranných protilátek stane obětí pandemie, která vyvolá onemocnění u všech věkových kategorií. Tyto variace postihují 20 až 50 % aminokyselin dosud existujících virů. Na rozdíl od každoročních epidemií mohou velké pandemie trvat několik let, dokud imunita celé populace nedosáhne vyšší úrovně. Máme spočítáno, že během jedné epidemie se příznaky chřipkového onemocnění vyskytnou u celkem 10 až 20 % populace, ale u

některých náchylnějších věkových kategorií (děti předškolního a školního věku) může být výskyt onemocnění chřipkou 40 až 50 %. Většinou to bývají právě děti, které chřipka zasáhne jako první a jež přenesou chřipkový virus do rodin, takže v krátkém čase onemocní i dospělí.

Chřipkou onemocní převážně osoby mladší 15 let: v mateřských školách a jeslích nemocnost dosahuje až 60 %. Osoby ve věkové kategorii ≥ 65 let bývají postiženy chřipkou podstatně méně, i když se nemoc u této kategorie vyvíjí velmi často celkově méně příznivě. Světová zdravotnická organizace (WHO) vytvořila síť mezinárodního sledování (110 laboratorí v 82 státech), jejímž úkolem je včasné odhalení převažujících kmenů nebo kmenů vykazujících antigenní mutaci vysokého stupně. Tyto laboratoře spolupracují se čtyřmi centry WHO, která se nacházejí v Atlantě (USA), Londýně (VB), Melbourne (Austrálie) a Tokiu (Japonsko). Na základě získaných údajů WHO radí a doporučuje farmaceutickým firmám, jaké kmeny začlenit do vakcín, jež budou uvedeny na trh v rámci očkovací kampaně v právě probíhající roce – většinou bývají doporučovány 2 kmeny viru A a 1 kmen viru B. Doporučují se kmeny, u nichž se předpokládá, že snadněji vyvolají u populace nemoc v období od prosince do dubna následujícího roku.

• **První poznámka:** předpověď je častokrát mylná.

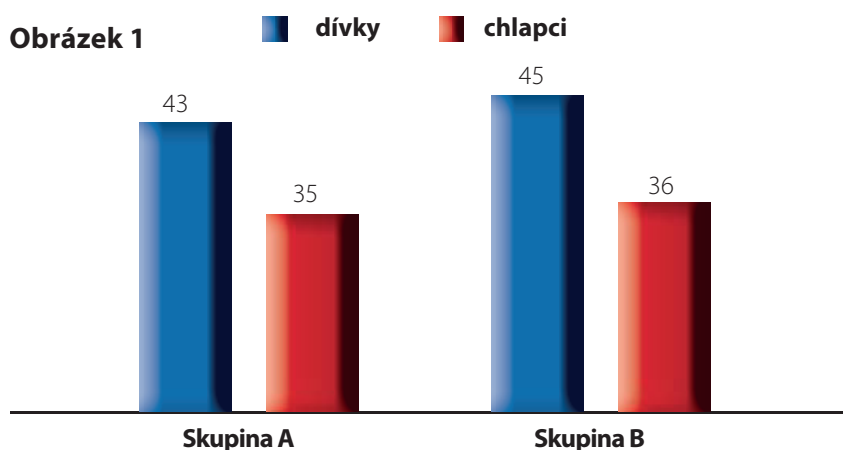
• **Druhá poznámka:** klinický obraz onemocnění označovaných jako influenza-like illness (chřipkovité onemocnění) není vázán výhradně na chřipkový virus! Prevence protichřipkovou vakcínou je tedy neúplná a nechrání před značným počtem jiných virových onemocnění, které s klasickou chřipkou z etiologického hlediska nemají nic společného.

• **Třetí poznámka:** antigenní variace chřipkového viru značně snižují účinnost vakcín.

Na základě těchto úvah odborníci už nějakou dobu navrhují alternativní možnost prevence proti chřipkovému syndromu. Jde o užívání moderního kombinovaného přípravku PREVAC, jež aktivuje přirozené antivirové obranné mechanismy organismu, zvyšuje buněčnou imunitní reakci a následnou cytolýzu buněk infikovaných virem. To současně vyvolá reakci humorální imunity se zvýšením hladiny lysozymu a interferonu gamma. Účinnost této prevence potvrzuje řada klinických studií. Užívání přípravku PREVAC se však neomezuje pouze na prevenci: úspěšně se používá i při léčbě chřipkového syndromu (tedy příznaků chřipkovitých onemocnění), neboť zmírňuje akutní horečnatý stav a další zánětlivé projevy, a působí proti případnému septickému vývoji onemocnění.

Tabulka 1

Rozdělení pacientů dle typu léčby	
Typ léčby	Počet pacientů
Skupina A Léčba pomocí Prevacu	78 (43 děvčat, 35 chlapců)
Skupina B Konvenční léčba paracetamolem	81 (45 děvčat, 36 chlapců)



Materiál a metody

V této studii bude posuzována účinnost kompozitního léčivého přípravku PREVAC oproti paracetamolu při léčbě příznaků chřipkového syndromu.

Zařazovací kritéria

Do studie byly zařazené děti sledované v ordinaci všeobecné pediatrie (Studio Pediatrico San Giovannese: Dr. Arrighi, Dr. Fiorini) v San Giovanni Valdarno (Arezzo, Itálie), a to jako smluvní pacienti společnosti ASL-8 v Arezzu nebo jako soukromé osoby, v období od 1. 1. 2012 do 31. 3. 2012.

Pacienti byli ve věku 3 až 12 let (průměrný věk: 6 let 7 měsíců), nepodstoupili očkování proti chřipce a nešlo o pacienty s pozitivní anamnézou recidivujících respiračních infekcí (tedy děti postižené v období od listopadu 2010 do dubna 2011 více než šestkrát akutním infekčním onemocněním dýchacích cest).

Pro zařazení do studie byly rozhodující následující příznaky:

• Rychlý a náhlý nástup horečky nad 38,5 °C doprovázený alespoň jedním z následujících obecných příznaků:



Obrázek 2: dotazník - hodnocení závažnosti příznaků

Obecné příznaky	Průměrné skóre	Respirační příznaky	Průměrné skóre	Gastrointestinální příznaky	Průměrné skóre	Bodovací systém	Klinický význam
- bolesti hlavy - celkově se necítí dobře - pocit horečky (mrazení, pocení) - bolesti svalů		- kašel - faryngodynie - otok nosní sliznice - pálení v krku - ztráta hlasu – afónie - torakodynie		- nevolnost - zvracení - průjem - bolesti břicha		0	Absence příznaků
						1	Mírné příznaky
						2	Středně závažné příznaky
						3	Závažné příznaky

- bolest hlavy,
- celková malátnost,
- pocit zvýšené teploty (zimnice, pocení),
- celková tělesná slabost.
- A jedním z následujících respiračních příznaků:
 - kašel,
 - zánět nosohltanu,
 - neprůchodnost nosu.

Mohly se vyskytovat rovněž střevní a zažívací obtíže (nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha), které však podle definice ministerstva zdravotnictví nejsou kritériem pro stanovení diagnózy chřipkovitého onemocnění (ILI).

Vylučovací kritéria

Propuknutí onemocnění více než 24 hod před přijetím do studie. Dále byly vyloučeny děti trpící chronickými onemocněními (diabetes, kardiovaskulární onemocnění, ledvinná nedostatečnost), děti léčené imunosupresivy a kortikoidy, alergií a děti užívající antibiotika z preventivních důvodů.

Celkem se studie zúčastnilo 159 pacientů (Tabulka 1 a Obrázek 1) rozdělených do dvou skupin:

- **SKUPINA A:** n=78 (43 dívek, 35 chlapců) – léčba přípravkem PREVAC
- **SKUPINA B:** n=81 (45 dívek, 36 chlapců) – konvenční léčba paracetamolem.

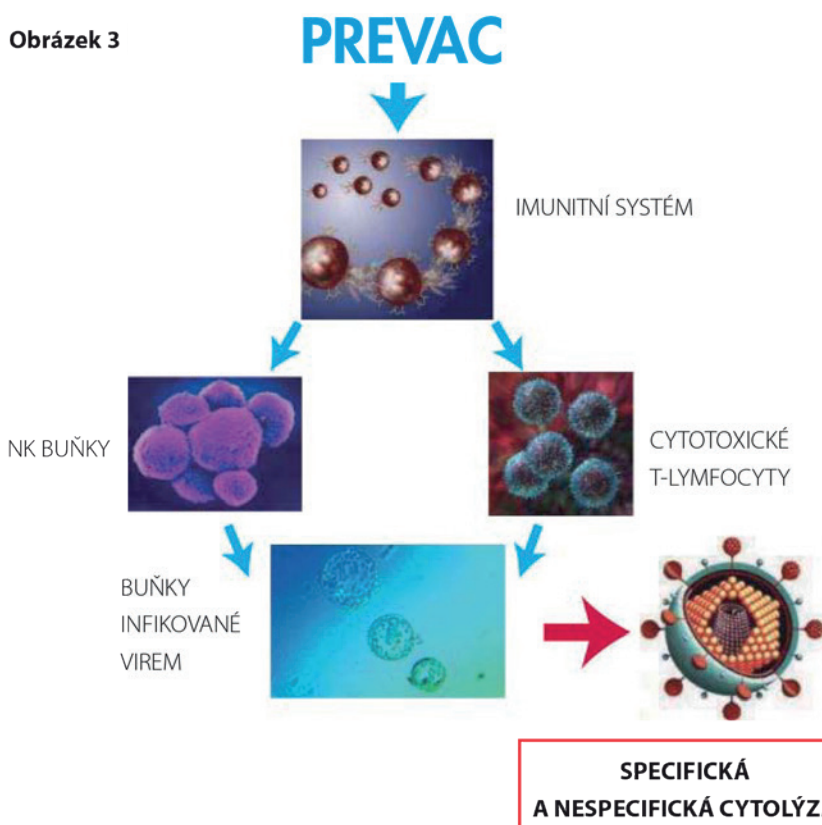
Při prvním (přijímacím) vyšetření byly hodnoceny následující parametry:

- tělesná teplota,
- případné očkování proti chřipce a příslušnost do jedné nebo více kategorií vylučujících možnost zařazení do studie,
- klinické příznaky a objektivní obtíže, jež pacient vykazuje.

Pro sběr a statistickou analýzu klinických příznaků byl použit dotazník, v němž byly symptomy na základě bodového hodnocení od 0 (bez příznaků) do 3 (příznaky značné závažnosti) seřazeny a rozděleny na:

- obecné,
- respirační,
- gastrointestinální (Obrázek 2).

Obrázek 3



PREVAC

PREVAC je kombinovaný léčivý přípravek, který obsahuje následující složky (v nízkých koncentracích):

Aconitum napellus, Belladonna, Echinacea, Vincetoxicum, Anas barbariae hepatis et cordis extractum, Cuprum, Haemophilus influenzae (směs sérotypů inaktivované bakterie); sacharóza q.s. 1 g.

Přípravek obsahuje složky zaměřené na 2 směry působení:

- Skupina látek s funkcí imunostimulační,
- Skupina látek s funkcí symptomatickou.

Skupina látek stimulujících imunitu:

Anas barbariae hepatis et cordis extractum, Haemophilus influenzae, Vincetoxicum officinale.

Anas barbariae

Připravuje se z autolýzátu jater a srdce kachny, která je zdravou přenašečkou chřipkových virů.

Haemophilus influenzae

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, chránící před vznikem bakteriálních komplikací chřipky. (Obrázek 3)

Vincetoxicum officinale

Stimuluje nespecifickou imunitu zvýšením počtu makrofágů, T lymfocytů a polymorfonukleárů, také však stimuluje cytokinovou síť, produkci interferonu gamma a především lysozymu.

Echinacea angustifolia

Tuto látku lze přiřadit ke skupině léčiv ovlivňujících imunitu, zvláště pak podskupinu nespecifické imunity. Látka se klasicky považuje za léčivo se spíše terapeutickými než preventivními účinky, neboť amidy v ní obsažené stimulují makrofágy, polysacharidy zvyšují produkci imunoglobulinů a konečně fenoly s antivirovými účinky.

Schéma tohoto působení znázorňuje Obrázek 4.

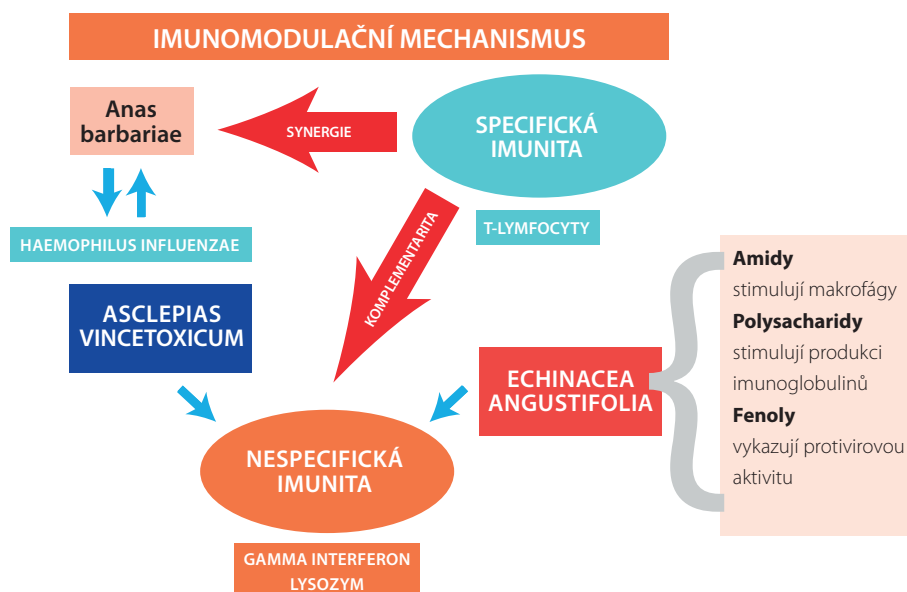
Skupina látek potlačujících příznaky:

Aconitum napellus, *Belladonna*, *Echinacea angustifolia*, *Cuprum*.

- *Aconitum napellus*, *Belladonna* nacházejí uplatnění v počátečních fázích zánětlivého procesu (fáze neurogení a cévní), neboť mění jeho klinické projevy a délku trvání; působí především ve fázi akutní horečky.
- *Echinacea angustifolia* působí protizánětlivě a předchází bakteriálním komplikacím, které se vyskytují během chřipkového onemocnění.
- *Cuprum* působí protizánětlivě a antisepticky a je vysoce účinné při bolestech svalů.

Paracetamol

Paracetamol je léčivo s analgetickými a antipyretickými vlastnostmi, známými a využívanými již více než sto let. Vyznačuje se takovým



Obrázek 4: Imunomodulační mechanismus přípravku PREVAC

stupněm účinnosti a bezpečnosti, že v této farmakologické skupině zaujal pozici jedné z nejpoužívanějších a nejdostupnějších molekul na světě. Přítomnost na trhu v nejrůznějších lékových formách dává možnost vybrat si podle situace takovou variantu, která bude pacientovi co nejvíce vyhovovat. Analgetické a antipyretické vlastnosti se přisuzují přímému účinku na nervová centra bolesti a termoregulace, pravděpodobně lokálním utlumením syntézy prostaglandinů. Paracetamol působí zhruba 4 až 6 hodin, přičemž analgetický a antipyretický účinek nastupuje přibližně do 30 minut po podání léku. Při doporučených léčebných dávkách nemá obvykle vedlejší účinky. V případě velkého předávkování je nejzávažnějším problémem nekróza jater. Je však třeba připomenout, že existuje látka (N-acetylcystein), která je při nasazení do 12 hodin od intoxikace paracetamolem schopna působit jako antidotum.

Sledování

Pacienti, kteří se zúčastnili této studie, byli sledováni následujícím způsobem:

1. **TEPLOTA** byla sdělována telefonicky po předchozím poučení rodičů a musela se měřit po 24, 48, 72 hodinách, vždy v 17 hodin.
2. **KLINICKÉ PŘÍZNAKY** byly kontrolovány při návštěvách v ordinaci, a pokud to nebylo možné, pak návštěvou v bydlišti pacienta vždy 4. a 7. den od počátku klinických příznaků.

Rodiče malých dětí obdrželi při první návštěvě nabídku dvou léčebných alternativ a mohli se na základě osobního přesvědčení rozhodnout pro terapii, která jim vyhovovala více. Tato me-

toda prospektivní studie, tzv. outcome evaluation, skýtá jednu nepopiratelnou výhodu: placebo efekt vyvažuje volba ze strany rodiny, aniž by jí bylo cokoli vnucováno, a mohlo tak zpochybnit věrohodnost výsledků.

Způsob podávání léků

Skupina A užívala přípravek PREVAC s následujícím dávkováním:

1 tubička (u dětí do 6 let poloviční dávka) 3krát denně první 4 dny, poté 1krát denně po následujících 3 dny. (Obrázek 5)

PREVAC

1 tubu 3krát denně po dobu 4 dnů

Po následujících 3 dny: 1 dóza denně

Obrázek 5: Dávkování přípravku PREVAC

Skupina B užívala paracetamol v sirupu perorálně podle následujícího schématu:

dávka 15mg/kg každých 8 hodin první 4 dny a dle potřeby (pokud byla teplota vyšší než 38,5 °C) pak i po následujících 3 dny.

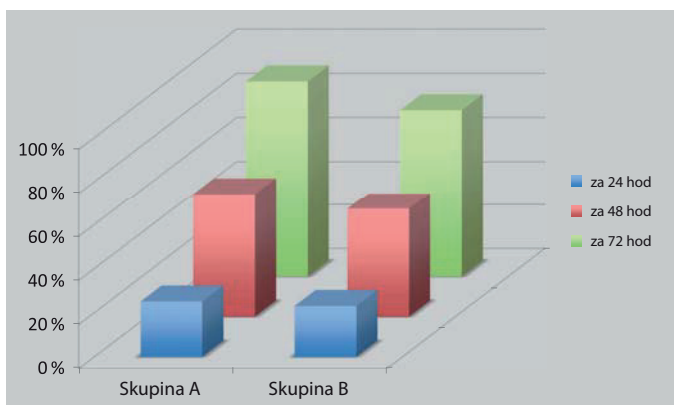
U pacientů z obou skupin by byla v akutním případě zahájena léčba antibiotiky (amoxicilin) pokud by:

- teplota překročila 38,5 °C po 5. dnu od začátku léčby,
- přetrvávaly klinické příznaky při kontrole 4. den alespoň v jednom z těchto případů:
 - a) poslechový nále v oblasti hrudníku potvrzující zasažení dolních cest dýchacích,
 - b) pozitivní nále v oblasti hltanu s podezřením na bakteriální streptokokovou infekci, potvrzený rychlým testem na GABHS.

Tabulka 2

NORMALIZACE TEPLOTY za 24-48-72 hodin			
	za 24 hodin	za 48 hodin	za 72 hodin
Skupina A Prevac	25 %	56 %	89 %
Skupina B paracetamol	23 %	49 %	76 %

Obrázek 6



Kritéria hodnocení terapeutické účinnosti

1. Tělesná teplota nižší než 37 °C
2. Statistický rozdíl mezi oběma skupinami na základě bodů použitého dotazníku

Analýza výsledků

– Tělesná teplota nižší než 37 °C

Z analýzy údajů po 24, 48 a 72 hodinách vyplynulo, že procento pacientů, u nichž došlo k trvalému a nikoli náhodnému vymizení příznaků horečky, bylo vyšší ve skupině A než ve skupině B. S odstupem dní byl tento rozdíl stále výraznější: 2 % po 24 hodinách, 7 % po 48 hodinách a 13 % po 72 hodinách. To dokazuje prokazatelný účinek přípravku PREVAC v působení na příznak, který nejvíce znepokojuje pacienty a jejich rodiny (Tabulka 2, Obrázek 6).

Rozdíly mezi oběma skupinami v bodovém ohodnocení v klinickém dotazníku

Při první návštěvě a zařazení do studie lékař zaznamenal klinické ohodnocení jednotlivých kategorií příznaků: zde si lze povšimnout vysoké shody mezi oběma skupinami, pokud jde o rozdělení jednotlivých hodnot (Tabulka 3, 4).

U druhé návštěvy, první kontroly po 4 dnech, jsou patrné důležité rozdíly:

Obrázek 7 – klinické skóre po 4 dnech skupiny A ukazuje, že křivka znázorňující obecné a respirační příznaky dosahuje svého vrcholu na hodnotě 1, zatímco křivka, která znázorňuje gastrointestinální příznaky, dosahuje vrcholu na hodnotě 0.

Obrázek 8 – klinické skóre po 4 dnech u skupiny B však ukazuje, že vrchol křivky respiračních a obecných příznaků je posunut doprava na hodnotu 2, což je ukazatel nižšího léčebného účinku, a křivka gastrointestinálních příznaků klesá pozvolněji, přestože má i ona svůj vrchol na hodnotě 0. To ukazuje, že větší počet pacientů ze skupiny A měl nižší bodové ohodnocení klinických příznaků.

Tyto údaje nám potvrzují obrázky 9, 10, 11, které znázorňují oddělené porovnání tří různých typologií příznaků u obou skupin a rozbor nikoliv absolutních číselných hodnot, ale procentního podílu z celkového počtu pacientů.

U třetí návštěvy, druhé kontroly po 7 dnech přetrvávají rozdíly mezi oběma skupinami ve prospěch skupiny A, ačkoli se rozdíl mírně snižuje, což dokazuje, že terapeutické účinky přípravku PREVAC převyšují očekávání. Skutečně, křivky skupiny A mají rychlejší pokles u gastrointestinálních symptomů, a pokud jde o obecné a respirační symptomy, je vrchol mnohem výrazněji na hodnotě 1 u skupiny A než u skupiny B (Obrázek 12, 13). Toto je potvrzeno také na obrázcích 14, 15 a 16, které analyzují jednotlivé příznaky odděleně.

Pokud bychom zkoumali rozdíly v použití antibiotika mezi oběma skupinami, můžeme zaznamenat, že skupina léčená přípravkem PREVAC použila antibiotikum pouze ve 3 %, zatímco u skupiny užívající paracetamol tak učinilo 24 % pacientů. To znamená rovněž významnou úsporu na úrovni výdajů za léky (Obrázek 17).

Tabulka 3

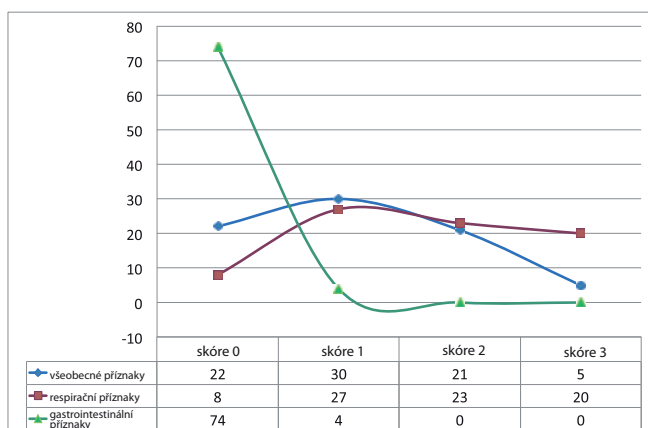
1. NÁVŠTĚVA – SKUPINA A (78 PACIENTŮ)			
BODOVACÍ SYSTÉM KLINICKÝ	VŠEOBECNÉ PŘÍZNAKY	RESPIRAČNÍ PŘÍZNAKY	GASTROINTESTINÁLNÍ PŘÍZNAKY
0 Absence příznaků	0	0	60
1 Lehká závažnost	9	12	6
2 Mírná závažnost	29	39	8
3 Značná závažnost	40	27	4

Tabulka 4

1. NÁVŠTĚVA – SKUPINA B (81 PACIENTŮ)			
BODOVACÍ SYSTÉM KLINICKÝ	VŠEOBECNÉ PŘÍZNAKY	RESPIRAČNÍ PŘÍZNAKY	GASTROINTESTINÁLNÍ PŘÍZNAKY
0 Absence příznaků	0	0	64
1 Lehká závažnost	6	13	5
2 Mírná závažnost	35	38	8
3 Značná závažnost	40	30	4

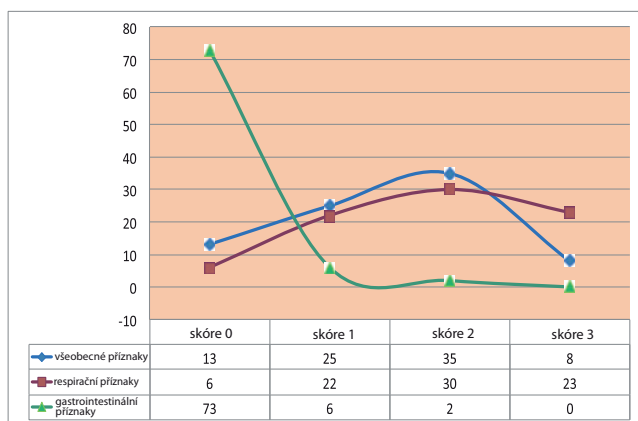
Obrázek 7

2. NÁVŠTĚVA, ZA 4 DNY – KLINICKÉ SKÓRE SKUPINY A



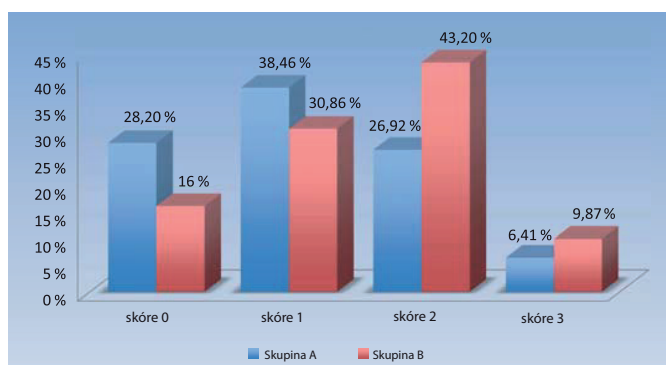
Obrázek 8

2. NÁVŠTĚVA, ZA 4 DNY – KLINICKÉ SKÓRE SKUPINY B



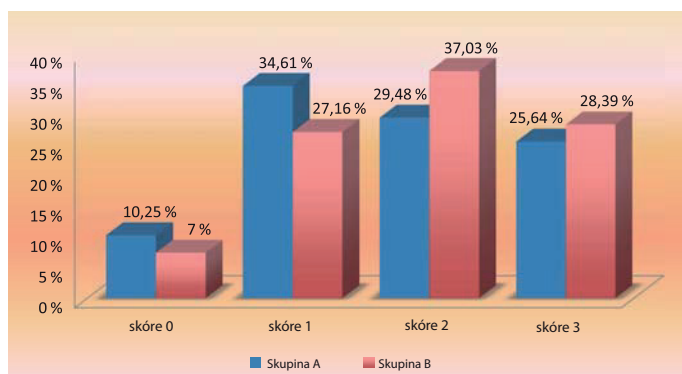
Obrázek 9

2. NÁVŠTĚVA, ZA 4 DNY
POROVNÁVACÍ KLINICKÉ SKÓRE V % PACIENTŮ
VŠEOBECNÉ PŘÍZNAKY



Obrázek 10

2. NÁVŠTĚVA, ZA 4 DNY
POROVNÁVACÍ KLINICKÉ SKÓRE V % PACIENTŮ
RESPIRAČNÍ PŘÍZNAKY



Diskuse

Chřipka, respektive chřipkovitá onemocnění (influenza-like illness, ILI) jsou infekční choroby s významným sociálním dopadem ve smyslu přímé i nepřímé zátěže (výdaje v nemocničních zařízeních, zameškané hodiny v pracovním procesu, výdaje na ošetřující osoby pro děti a seniory). Tato onemocnění však obvykle mívají příznaky vyléčitelné bez nutnosti nákladných léčebných opatření. Obvykle stačí příznaky kontrolovat, dodržovat klidový režim a omezit každodenní aktivity. Přesto je nutné pečlivě monitorovat pacienty patřící do rizikových skupin, aby bylo možné včas zachytit náznaky komplikací.

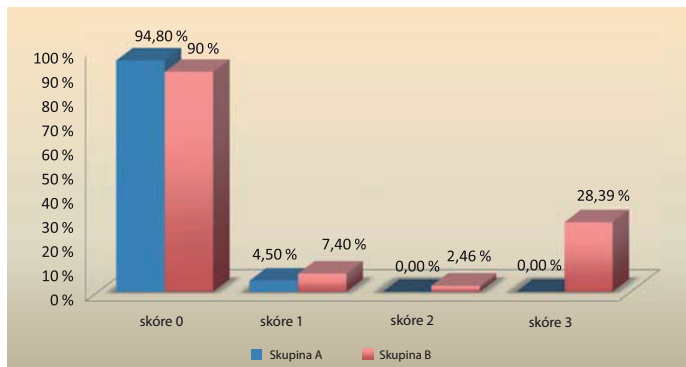
Mimo pochybnost je také význam správné prevence chřipkovitých onemocnění, již lze realizovat jak běžným způsobem, tak i léky z oblasti „medicíny nízkých dávek“, jako je například přípravek PREVAC, u něhož byl v klinických studiích prokázán preventivní účinek a vysoká bezpečnost. Je však možné vypořádat se také s chřipkovým onemocněním samotným a s jeho klinickými příznaky včetně akutní fáze. Také v tomto případě se lze opřít o léky jako je PREVAC, které dokáží ovlivnit příznaky, umožňují rychlé uzdravení bez vedlejších účinků a podporují reakční schopnost organismu (neboli, jak říkal Hahnemann: „vis medicatrix natura“). Právě to bylo cílem této studie: použití přípravku PREVAC v akutních případech chřipkovitých onemocnění.

Výsledky studie ukázaly, že volba přípravku PREVAC je pro tento účel vhodná. Tato prospektivní kontrolovaná studie prokázala větší účinnost přípravku PREVAC oproti srovnávané klasické léčbě (paracetamolu), a to v několika aspektech:

- Vyšší efektivita z hlediska trvalého ovlivnění tělesné teploty, která klesá pod 37 °C ve velmi krátkém čase.
- Lepší výsledky při odeznívání klinických příznaků, pokud jde o obecné, respirační a gastrointestinální potíže při kontrolách 4. a 7. den. Povšimněme si, že rozdíl mezi oběma skupinami je zřejmý už 4. den a zmenšuje se, i když nadále přetrvává až do 7. dne, což znamená rychlejší léčebný účinek léčivého přípravku PREVAC oproti paracetamolu. Ten se omezuje na analgetický a antipyretický efekt, na rozdíl od přípravku PREVAC, který vede k přirozenému vyléčení a u něhož je reakce organismu lineárnější a homogennější.
- Nižší potřeba léčby antibiotiky a menší výskyt bakteriálních komplikací ve skupině léčené přípravkem PREVAC oproti skupině léčené paracetamolem.
- Absence nežádoucích účinků, dobrá snášenlivost i dosažené výsledky plně odůvodňují použití přípravku PREVAC v léčbě chřipkového syndromu (příznaků chřipkovitých onemocnění).

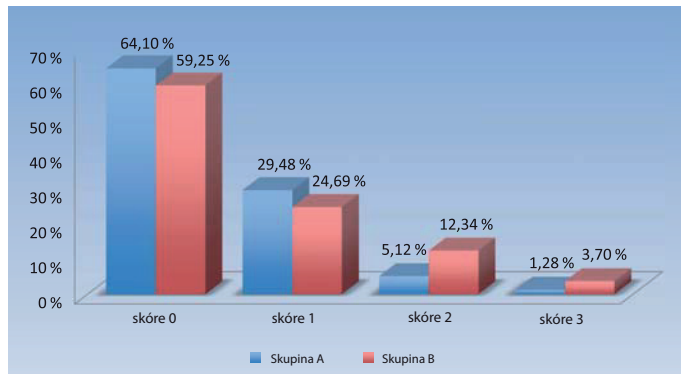
Obrázek 11

**2. NÁVŠTĚVA, ZA 4 DNY
POROVNÁVACÍ KLINICKÉ SKÓRE V % PACIENTŮ
GASTROINTESTINÁLNÍ PŘÍZNAKY**



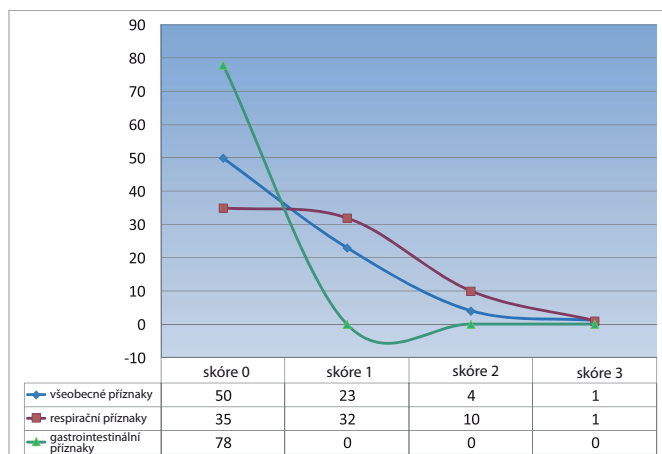
Obrázek 14

**3. NÁVŠTĚVA, ZA 7 DNY
POROVNÁVACÍ KLINICKÉ SKÓRE V % PACIENTŮ
VŠEOBECNÉ PŘÍZNAKY**



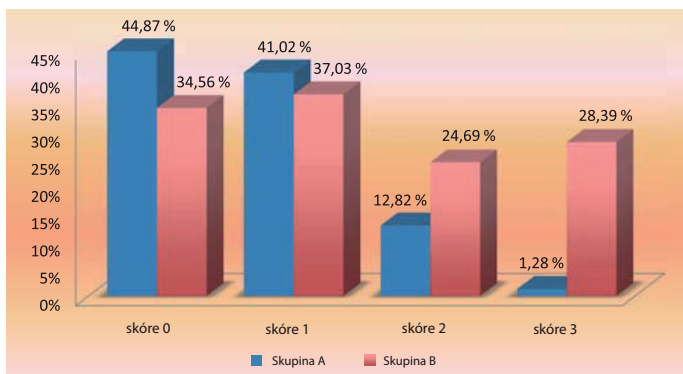
Obrázek 12

3. NÁVŠTĚVA, ZA 7 DNY – KLINICKÉ SKÓRE SKUPINY A



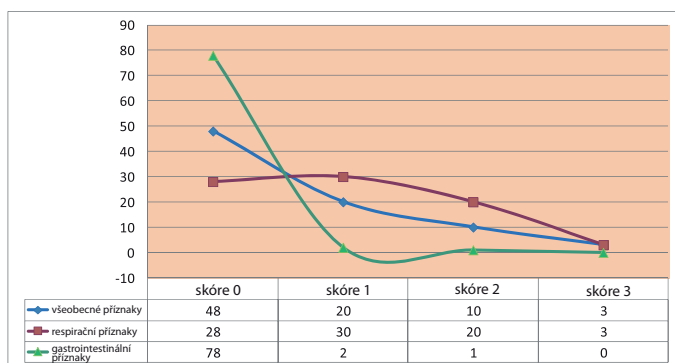
Obrázek 15

**3. NÁVŠTĚVA, ZA 7 DNY
POROVNÁVACÍ KLINICKÉ SKÓRE V % PACIENTŮ
RESPIRAČNÍ PŘÍZNAKY**



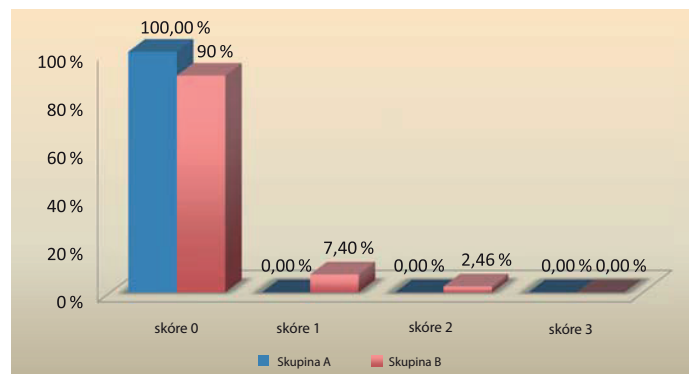
Obrázek 13

3. NÁVŠTĚVA, ZA 7 DNY – KLINICKÉ SKÓRE SKUPINY B

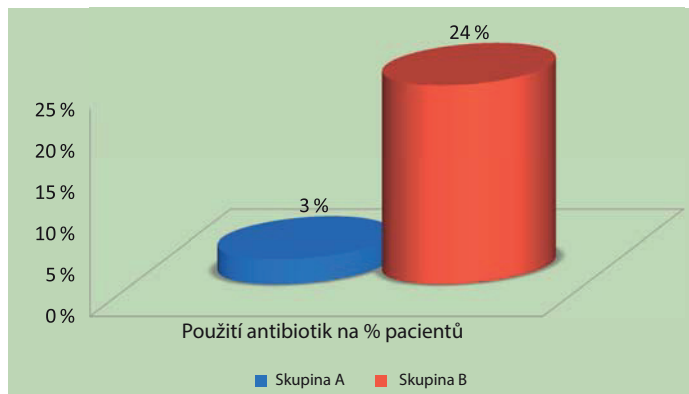


Obrázek 16

**3. NÁVŠTĚVA, ZA 7 DNY
POROVNÁVACÍ KLINICKÉ SKÓRE V % PACIENTŮ
GASTROINTESTINÁLNÍ PŘÍZNAKY**



Obrázek 17



PREVAC



Anas barbariae Hepatis et Cordis extractum
tradiční protivirová obrana

imunomodulace

Stabilizace sliznic
potlačení symptomů



Haemophilus influenzae
snižuje riziko komplikací
chřipky

Aconitum napellus
podpora tvorby ATP
antipyretický účinek



Asclepias vincetoxicum
stimulace přirozené imunity

Belladonna
antiedematózní účinek
spasmolytikum



Echinacea
stimulace přirozené imunity

Cuprum
podpora enzymat.procesů
působí proti myalgiím



SYNERGIE

**Účinek kombinace těchto látek podávaných v nízké koncentraci se vzájemně podporuje.
Výsledkem je stimulace obranyschopnosti organismu společně s ochranou sliznic
a potlačením příznaků chřipky.**

Účinné látky: *Anas barbariae hepatis et cordis extractum, Haemophilus influenzae, Asclepias vincetoxicum, Echinacea, Aconitum napellus, Belladonna, Cuprum.*

Pomocné látky: sacharóza, cca 1g.

Obvykle se užívá:

- děti od 2 let věku a dospělí: 1 dávka granulí 3x denně až do odeznění příznaků, preventivně 1 dávka granulí týdně po dobu 6 týdnů.
- Děti mladší 2 let: dle doporučení pediatra.

Způsob užití: granule přímo vysypat pod jazyk, kde se nechají volně rozpustit. Nepřekračujte doporučenou dávku.

Nežádoucí účinky: nebyly pozorovány.

Balení: 6 jednodávkových obalů s obsahem perorálních granulí.

Léčivý přípravek dle § 2, odst. 2, písm. g) Zákona o léčivech č. 378/2007 Sb. Léčebné indikace: Prevence a léčba příznaků chřipkových stavů, jako například horečky, bolesti hlavy a svalů, kašle a bolesti v krku.

Přípravek je k dostání v lékárnách bez lékařského předpisu. Před použitím čtěte pozorně příbalovou informaci. Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.