DOPLŇKOVÁ IMUNOMODULACE

DOPORUČENÝ POSTUP ČESKÉ LÉKÁRNICKÉ KOMORY

PharmDr. Vladimír Végh
Edukafarm, Praha

Rozvojem imunologie v poslední době a jejím rozšířením na molekulární úroveň se vytvořil obor, který už rozsahem pravděpodobně přesahuje klasickou farmakologii. Ovlivnění imunitního systému je však základem farmakologického účinku mnohých léčiv.

Pod pojem imunomodulace je možné zahrnout veškeré postupy ovlivňující aktivitu imunitního systému. Podle základního mechanismu ovlivnění imunitního systému lze jednotlivé postupy rozdělit na:

- antigen-nespecifické postupy:
  - » imunorestaurace,
  - » imunosuprese,
  - » imunopotenciace (imunostimulace);
- antigen-specifické postupy:
  - » vakcinace,
  - » indukce tolerance.

V běžných požadavcích pacientů se nejčastěji setkáváme s floskulí „zvýšení imunity". Z hlediska odborného pohledu se pak jedná o antigen-nespecifickou imunopotenciaci – imunostimulaci. Možnosti imunostimulace lékovými přípravky vázanými na předpis jsou předmětem řady přehledových prací, v tomto článku se naopak zaměříme na možnosti volně dostupné, tj. volně prodejná léčiva a doplňky stravy. Je nepochybné, že složení stravy dokáže podstatně ovlivnit činnost tak citlivého systému, jakým je imunitní systém.[1] Na druhé straně přehnaná očekávání mohou velmi snadno vést ke zklamání pacientů.

Jednoznačná klinická evidence (jak pro, tak proti) není dostupná pro všechny typy imunomodulátorů, je však možno hovořit o určitých trendech, pozorování nebo praktických zkušenostech. Neznamená to, že by v některých případech a u některých pacientů nepůsobily příznivě, ale u medicínsky přesně definovaných stavů není možno od těchto přípravků očekávat vždy standardní účinnost. Na základě těchto empirických poznatků se však rozvíjejí klinické studie podle požadavků *medicíny založené na důkazech*, které pro některé skupiny existují.

Všechny přípravky mohou interagovat s jinou imunomodulační léčbou, proto je nutné vždy kontrolovat možné interakce. Imunostimulační účinek může snižovat účinek protizánětlivých a zejména imunosupresivních léčiv, proto se imunomodulace všeobecně nedoporučuje u pacientů po transplantaci, s autoimunitním onemocněním, AIDS nebo hematoonkologickým onemocněním. Podle základního mechanismu účinku můžeme imunomodulační přípravky rozdělit na nespecifické imunomodulátory a imunonutriční doplňky.

NESPECIFICKÁ IMUNOMODULACE

Nespecifická imunostimulace se používá zejména v případech sekundárních poruch buněčné imunity. V praxi se s požadavkem nespecifické imunostimulace setkáváme nejčastěji u opakovaných infekcí dýchacích cest, i když dotazy pacientů se mohou týkat také alergických nebo onkologických onemocnění.

Nespecifické imunomodulátory jsou velmi často látky, jejichž struktura odpovídá tzv. *s patogenem asociovaným molekulárním vzorům* (PAMP – pathogen-associated molecular patterns). Tyto struktury jsou rozeznávány zejména složkami nespecifické imunity (makrofágy a komplement) – receptory rozpoznávajícími vzory (PRR – pattern recognition receptor).[2] Podání těchto látek tak do určité míry mimikuje napadení organismu infekčním agens, ovšem bez průvodních patogenních projevů (nespecifická vakcinace).[3] Protože se nejedná o protilátkovou imunitu, není zesílení imunitní odpovědi specifické jen vůči aktivátoru, ale vůči všem podnětům.

Bakteriální imunomodulátory

Bakteriální imunomodulátory patří k nejpřirozenějším imunomodulátorům lidského imunitního systému. Jedná se o bakteriální lyzáty, extrakty z bakterií nebo izolované molekulární frakce připravené z různého počtu bakteriálních patogenů respiračního nebo urogenitálního traktu. Představují typické PAMP struktury. Při podávání perorální cestou se zpočátku uplatňuje hlavně nespecifická aktivace imunitní odpovědi, která však v pozdějším období (řádově v týdnech) může být doplněna i specifickou imunitní odpovědí. Slizniční aplikací je prokazována v některých studiích i indukce specifických protilátek, zejména třídy IgA vůči mikroorganismům obsaženým v lyzátech.[4]

Bakteriální imunomodulátory se podávají u osob s častějšími opakovanými infekcemi, jejichž příčinu se nedaří odstranit jinými zásahy. Nejsou však indikovány u osob se závažnými imunodeficity. Doporučené dávkování vychází vždy ze specifických dávkovacích schémat uváděných výrobcem.

Při krátkodobém podávání bakteriální imunomodulátory téměř nevyvolávají žádné komplikace, popisované nežádoucí účinky jsou většinou méně závažného charakteru (gastrointestinální obtíže a diskomfort, svědění či lehčí formy kopřivky) a jejich výskyt nepřevyšuje 1 % sledovaných pacientů.

Nejsou však dostupné žádné údaje o možných pozdních následcích léčby, zejména opakované. Diskutována bývá zejména otázka exacerbace autoimunitních onemocnění, i když se v žádné studii tato souvislost zatím nepotvrdila. Plošné používání „na zvýšení imunity" proto není doporučováno.[5]

Volně dostupné: GS Imunostim.

Beta-glukany

Beta-glukany patří k dalším přirozeným imunomodulátorům lidského imunitního systému. Vyskytují se zejména jako typická stavební složka buněčných membrán hub (*Fungi*).

Patří opět mezi typické PAMP struktury, které do jisté míry mimikují fungální infekci organismu. Jsou to látky s dobře popsanou molekulární strukturou a mechanismem účinku,[6] jejichž obsah lze velmi dobře standardizovat.[7]

Jedná se homopolymery glukózy s lineární molekulou obsahující (1→3)-β-D-glykosidové vazby, popřípadě s větvenou molekulou obsahující postranní řetězce vázané (1→6)-β-D-glykosidovými vazbami. Intenzita imunomodulačního účinku je závislá na konkrétní struktuře (velkost molekuly, rozsah větvení), která je specifická pro jednotlivé zdroje. Za imunomodulačně nejúčinnější jsou považovány pleuran (*Pleurotus ostreatus*), schizophyllan (*Schizophyllum commune*), lentinan (*Lentinus edodes*) a další.[8]

Doporučené dávkování při perorálním podávání se pohybuje přibližně v rozsahu 100–300 mg denně, doporučená doba podávání je 2–3 měsíce. Pro pediatrickou praxi je vhodný přípravek Imunoglukan sirup, který lze podávat už od jednoho roku věku.

Často se však setkáváme s pouhými sušenými/rozemletými plodnicemi těchto hub. Standardizace obsahu beta-glukanu však v takovém případě není možná. Pro specificitu účinku jednotlivých beta-glukanů a procesu zpracování je vhodné volit přípravky se standardizovaným obsahem a alespoň částečně klinicky doloženým účinkem.

Volně dostupné: Imunoglukan, Imunaktiv, Imunit, Beta-glukan (různí výrobci) atd.

Echinacea sp.

Rostliny rodu *Echinacea* patřily mezi tradiční prostředky severoamerických indiánů používané při infekčních onemocněních. Obsahují komplex různých látek s imunomodulačním působením:[9]

- deriváty kyseliny kávové,
- lipidové frakce – alkylamidy,
- heteropolysacharidy β-1,3, resp. 1,6 – glukany.

Imunostimulace je vyvolána komplexním

mechanismem, zahrnujícím aktivaci makrofágů, stimulaci fagocytózy, stimulaci fibroblastů, zvýšení buněčné respirace a zvýšení mobility leukocytů. Nedávno zveřejněná rozsáhlá metaanalýza prokázala zkrácení trvání běžného nachlazení o 1,4 dne a významné snížení incidence běžného nachlazení.[10]

U echinacey je při užívání delším než 8 týdnů podezření, že alkaloidy v ní obsažené vyvolávají hepatotoxické účinky, i když jejich obsah je poměrně nízký (0,005 %). Opatrnost je potřebná zejména při kombinaci s jinými hepatotoxickými léčivy: anabolickými steroidy, amiodaronem, methotrexátem a systémovými azolovými antimykotiky (ketokonazol, ekonazol apod.).[11]

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří alergické reakce (zejména kopřivka, ale i jiné reakce až alergický záchvat), zvýšené riziko je spojováno se zkříženou alergickou reakcí na ostatní rostliny čeledi *Asteraceae*. Pro možné zhoršení průběhu onemocnění se nedoporučuje při autoimunitních a alergických onemocněních.

Problematickou zůstává standardizace extraktů a rozdílná účinnost jednotlivých druhů rodu *Echinacea*. Doporučené dávkování proto vychází z údajů výrobců. Účinnost tak nelze zevšeobecňovat pro všechny přípravky a je vhodné vycházet z empirických zkušeností.

Volně dostupné: *Echinacea Dr. Theiss, Aromatica Echinacea aktiv bylinné kapky, GS Echinacea Forte, Walmark Echinacea, Echinacea kapky Galmed, Vital Echinacea tob.* atd.

IMUNONUTRICE

Probiotika

Imunomodulační účinky probiotických bakterií jsou v současné době mimořádně populární téma. Probiotika patří na rozhraní imunomodulátorů a imunonutričních doplňků. Jejich účinek není primárně imunomodulační, ale jako cizorodé mikroorganismy intenzivně vstupují do vzájemných vztahů se střevním imunitním systémem.[12,13]

Imunomodulační aktivitu probiotik charakterizuje několik mechanismů:

1. stimulace mechanismů přirozené imunity, tvorby sekrečního IgA a místní imunitní odpovědi;
2. udržování neatopického fenotypu stimulací tvorby TH1 lymfocytů a fyziologické rovnováhy mezi lymfocyty TH1 a TH2;
3. snížení neregulovaného zánětu v gastrointestinálním traktu a přecitlivělosti na potravinové alergeny prostřednictvím zvýšené tvorby regulačních subpopulací pomocných T-lymfocytů;
4. normalizace dysfunkce střevní sliznice, ochrana proti prorůstání patogenní mikroflóry.

Nepatogenní mikroorganismy v lidském střevě mají zásadní význam pro dozrávání imunitního systému do neatopického fenotypu. Důležité je zřejmě navození periferní T-buněčné tolerance na potravinové a inhalační alergeny. Předpokládá se, že nedostatek aktivačních signálů prostřednictvím PRRs epitelových a dendritických buněk gastrointestinálního traktu způsobí narušení regulační funkce T-lymfocytů a nedostatečnou periferní toleranci alergenů.

K narušení střevní mikroflóry dochází zejména při užívání antibiotik, její obnovení tak může být užitečné pro zabránění opakovaným infekcím.

Slibných výsledků bylo dosaženo při použití probiotik u konkrétních definovaných autoimunitních onemocnění: idiopatických střevních zánětů, ulcerózní kolitidy, atopické dermatitidy i jako prevence alergií. Klinická relevance těchto zjištění musí však být prokázána dalšími studiemi.

Volně dostupné: Probian, Lactobacílky, Salutil, Synbio, Swiss Lactobacillus atd.

Nukleotidy

Při běžném příjmu potravy se nedostatek nukleotidů téměř nevyskytuje, jejich příjem je ale důležitý u všech druhů náhradní umělé výživy. Při intenzivní aktivaci imunitního systému stoupají požadavky leukocytů na nukleotidy. Protože leukocyty mají omezenou schopnost syntézy *de novo*, jsou odkázány zejména na vychytávání cirkulujících nukleotidů syntetizovaných v játrech.

Příznivý účinek suplementace nukleotidů na imunitní systém se potvrdil zejména u kojenců v náhradní mléčné výživě nebo při parenterální výživě dospělých.[14,15]

V ČR je oblíbená zvláště kombinace nukleotidů, aminokyselin a oligopeptidů v lokální aplikační formě (cucavé tablety, řada Preventan). Mechanismus účinku není znám. Ve dvou menších klinických studiích provedených výrobcem přípravek zvyšoval hladiny sekrečního IgA ve slinách.[16] Žádné další relevantní literární zdroje se nepodařilo nalézt a zkušenosti jsou víceméně empirické. Přesné složení přípravku není zřejmé. Výrobce uvádí obsah 1 mg směsi nukleotidů, aminokyselin a oligopeptidů, který je na trhu pod komerčním názvem ProteQuine®. Jedná se o běžné nutriční složky, ve srovnání s jejich průměrným denním příjmem se suplementace 1 mg ProteQuine® nezdá být pro účinek rozhodující. Přípravek je živočišního původu (hovězí krev), mohou k němu mít proto výhrady vegetariáni a osoby s vyhraněnými etickými a morálními postoji. Stejné otázky se týkají i dalších výrobků obsahující deriváty hovězí krve (Imuregen, Juwim).

Volně dostupné: Preventan (řada přípravků), Juwík, Juwitamin, Fortisim.

Aminokyseliny

U těžších infekcí, onkologického nebo jiného závažného katabolizujícího onemocnění může dojít k tzv. stresovému hladovění. Při odbourávání proteinových zásob se zvyšují požadavky na přísun některých specifických aminokyselin, jako např. glutaminu a argininu.

Glutamin je prekursor syntézy bílkovin, donor dusíku pro tvorbu nukleových kyselin a hlavní aminokyselina v cytosolu svalové buňky. Slouží jako zdroj energie pro rychle se dělící buňky střevní sliznice a lymfocyty.

Arginin hraje klíčovou roli v produkci oxidu dusnatého, čímž se podílí na regulaci zánětlivé reakce a na imunitní odpovědi organismu. Není však vhodný pro kriticky nemocné.

Při užívání doplňkové enterální výživy (ve formě sippingu) s obsahem 10–15 g denních dávek argininu nebo glutaminu se popisuje výrazné zkrácení procesu rekonvalescence při těžších onemocněních nebo úrazových stavech.[17,18]

Volně dostupné: Cubitan, Cubison, Impact enteral, Reconvan.

Omega-3/omega-6 nenasycené mastné kyseliny

Polynenasycené mastné kyseliny jsou prekursory několika mediátorů imunitního systému (prostaglandiny, tromboxany a leukotrieny). Při jejich podávání se snižuje tvorba prozánětlivých mediátorů (TNF-α, IL-1), a dobré zkušenosti jsou proto zejména s podáváním u autoimunitních zánětlivých onemocnění (například revmatoidní artritida, lupus erythematodes, ulcerativní kolitida, Crohnova choroba).[19,20]

Volně dostupné: Marin-Q, Hvězdíci, 3-Omega rybí olej Generica, Hema-rybí tuk atd.

Systémová enzymoterapie

Podávání směsí především rostlinných enzymů s proteolytickým účinkem může napomáhat odbourávání imunokomplexů, dočasné stimulaci buněčné imunity a interferenci s adhezivními molekulami.[21] Přesný mechanismus účinků není znám. Podle empirických zkušeností systémová enzymoterapie ovlivňuje zejména zánětlivé procesy. Indikací k podávání jsou proto různé chronické záněty sliznic a pohybového aparátu, otoky, hojení ran po úrazu či operaci. Klinické zkušenosti jsou i v oblasti prevence respiračních onemocnění u dětí.[22]

Volně dostupné: Wobenzym, Phloegenzym, Prevenzym.

Vitaminy a minerály

Multivitaminové a multiminerální přípravky mohou mít příznivý roborační účinek. Dostatek mikronutrientů je nevyhnutelný pro správnou funkci a regulaci všech součástí imunitního systému. Přímý imunomodulační účinek však při obvyklých dávkách nebyl prokázán.[23]

Vitamin C

Vitamin C (kyselina askorbová) ovlivňuje imunitní systém dvěma základními cestami. Zajišťuje normální funkci B- a T-lymfocytů i normální tvorbu antimikrobiálních molekul během respiračního vzplanutí fagocytů. Spotřeba se zvyšuje v průběhu infekce nebo zánětlivé reakce. V roce 2007 zveřejněná metaanalýza Cochraneovy knihovny, implementující požadavky EBM a zahrnující 30 studií s více než 11 000 pacienty, neprokázala u běžné populace profylaktický účinek vitaminu C v dávkách vyšších než 200 mg na snížení rizika běžného nachlazení. Snížení incidence bylo pozorováno pouze u osob s intenzivní fyzickou zátěží (vrcholoví sportovci, vojáci na zimním cvičení). Bylo však pozorováno zkrácení akutního průběhu onemocnění o 8 % u dospělých a o 13 % u dětí.[24]

Při zvyšujícím se příjmu vitaminu C stravou se jeho absorpce podstatně snižuje, hypervitaminóza prakticky neexistuje. Při běžném příjmu do 180 mg se vstřebává přibližně 80 %. Při užívání „megadávek" okolo 1 g se relativní absorpce pohybuje kolem 50 %, při dávce 12 g klesá na 16 %.[25]

Profylaktické užívání vysokých dávek vitaminu C tak nemá racionální opodstatnění, ale může být prospěšné u akutně probíhajících infekcí dýchacích cest. Dětem ve věku 3–6 let se může krátkodobě podat 100–200 mg vitaminu C denně. Dětem do 3 let smí být vitamin C podáván jen na doporučení lékaře a v dávkách jím stanovených. Rovněž o době pravidelného podávání, zvláště pokud přesahuje jeden týden, by měl rozhodnout lékař.

Zinek

Zinek se používá u stavů souvisejících s různými dermatologickými změnami (například akné aj.) a k aktivaci imunitního systému. U běžných infekcí dýchacích cest je možné volit cucavé pastilky s vyšším lokálním účinkem. Obvyklá dávka zinku u dospělých a dětí starších 12 let je 10–50 mg denně. Vyšší dávky (více než 100 mg denně) mohou naopak působit imunosupresivně. Popisován je preventivní účinek proti virovým infekcím dýchacích cest, proti chřipce, a dále proti herpetickým virům.[26,27]

Snížena by měla být intenzita a trvání klinických příznaků chřipky, jako jsou kašel, bolest hlavy, chrapot, rýma apod. Účinek zvýrazňuje dostatečný přívod vitaminů A, B_6, C a E. Užívání zinkových doplňků však není vhodné pro osoby se závažným ledvinovým onemocněním.

Literatura

1. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A.J Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *Allergy Clin Immunol* 2005;115:1119–1128.

2. Chen K, Huang J, Gong W, Iribarren P, Dunlop NM, Wang JM. Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer. *Int Immunopharmacol* 2007;7:1271–1285.

3. Eyles JE. Therapeutic use of molecules that mimic pathogen danger signals. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2007;7:177–186.

4. Litzman J. Použití imunostimulačních léků u dětí s častými respiračními infekcemi. *Pediatr pro Praxi* 2008;5:328–330.

5. Litzman J. Bakteriální imunomodulátory – pro ale i proti. *Alergie* 2004;6:180–184.

6. Muta T. Molecular basis for invertebrate innate immune recognition of (1→3)-beta-D-glucan as a pathogen-associated molecular pattern. *Curr Pharm Res* 2006;12:4155–4161.

7. Novak M, Vetvicka V. Beta-glucans, history, and the present: immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *J Immunotoxicol* 2008;5:47–57.

8. Moradali MF, Mostafavi H, Ghods S, Hedjaroude GA Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi). *Int Immunopharmacol* 2007;7:701–724.

9. Spilková, J. Echinacea sp. – obsahové látky a léčebné využití. *Prakt lékáren* 2006;2:89–92.

10. Shah SA, Sander S, White CM, Rinaldi M, Coleman CI. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:473–480.

11. http://www.rxlist.com/echinacea-drug.htm (20. 11. 2008).

12. Nova E, Wärnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Romeo J, Marcos A. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *Br J Nutr* 2007;98(Suppl 1):90–95.

13. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008;111:1–66.

14. Hawkes JS, Gibson RA, Roberton D, Makrides M. Effect of dietary nucleotide supplementation on growth and immune function in term infants: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:254–264.

15. Schaller JP, Kuchan MJ, Thomas DL, Cordle CT, Winship TR, Buck RH, Baggs GE, Wheeler JG. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 1: Humoral responses. *Pediatr Res* 2004;56:883–890.

16. Bártová J, Krátká Z, Benetková K, Krejsa O, Bažata V. Vliv Preventanu na hladiny ScIgA ve slinách. *Prakt zub Lék* 2001;49:102–106.

17. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980–1990.

18. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:215–222.

19. Damsgaard CT, Lauritzen L, Kjaer TM, et al. Fish oil supplementation modulates immune function in healthy infants. *J Nutr* 2007;137:1031–1036.

20. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:885–897.

21. Ferenčík M. Aký je mechanizmus„imunonormalizačného" posobenia kombinácie proteolytických enzymov pri systémovej enzymoterapii? *Alergie* 2003;1:59–62.

22. Honzíková a kol. Systémová enzymoterapie v komplexní léčbě recidivujících zánětů dýchacích cest u dětí – postregistrační retrospektivní multicentrické hodnocení. *Čes-slov Pediat* 2004;59:513–521.

23. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr* 2007;98(Suppl 1):S29–S35.

24. Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD000980.

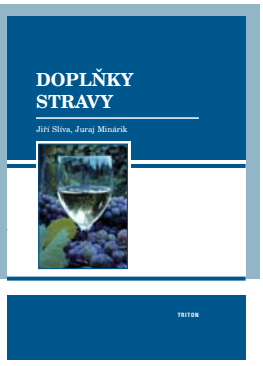
25. Souhrn SPC. 86/580/99-C. Souhrn údajů o přípravku Celaskon 500mg Červený pomeranč. Datum poslední revize textu 8. 9. 2004.

26. Caruso TJ, Prober CG, Gwaltney JM Jr. Treatment of naturally acquired common colds with zinc: a structured review. *Clin Infect Dis* 2007;45:569–574.

27. Hulisz D. Efficacy of zinc against common cold viruses: an overview. *J Am Pharm Assoc* 2004;44:594–603.

JIŘÍ SLÍVA, JURAJ MINÁRIK: DOPLŇKY STRAVY

Problematika doplňků stravy je velmi široká a stávající výuka na lékařských fakultách na jejich užívání našimi pacienty dosud výrazněji nezareagovala.

Budoucím lékařům jsou sice do detailu vysvětlovány mechanismy působení nejnovějších léčiv na buněčné, genové či dokonce molekulární úrovni, ale o látkách mnohdy adjustovaných do doplňků stravy se dozvědí až zoufale málo.

Cílem této publikace vydané nakladelstvím Triton bylo podat co možná nejucelenější přehled látek vyskytujících se v doplňcích stravy s vědomím jeho omezeného rozsahu tak, aby se čtenář v dané problematice co možná nejrychleji zorientoval. Pro hlubší a detailnější studium jednotlivých témat jistě v dobrém poslouží i přehled použité literatury uváděný na konci každé kapitoly.