

# BIOTERAPIE V PREVENCI A LÉČBĚ CHŘIPKY A RESPIRAČNÍCH INFEKČÍ

Fyziologická regulační medicína (FRM) představuje moderní způsob integrace konvenční medicíny a komplementární medicíny. Využívá nejnovějších poznatků z oblastí molekulární biologie, fyziologie a patofyziologie neuro-endokrino-imunitního systému a výživy.

## KONCEPT FRM

Koncept fyziologické regulační medicíny spočívá v obnově fyziologických funkcí s využitím komunikačních molekul, chemických posílů sloužících k přenosu informací mezi buňkami. K tomu se používá aplikace hormonů, neuro-peptidů, cytokinů (interleukiny, interferony, tumor nekrotizující faktor nebo růstové faktory) a dalších látek v koncentracích, které odpoví-

**Mgr. Lucie Kotlářová**  
Edukafarm, Praha,  
**MUDr. Jiří Slíva**  
Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

*Snaha ochránit rizikové skupiny pacientů (hlavně děti a těhotné ženy) před chřipkou či respiračními infekcemi vyvolává poptávku po látkách, které by byly schopné účinně a zároveň bezpečně chránit tyto jedince. Jednu z možností představuje tzv. bioterapie, respektive fyziologická regulační medicína.*

dají fyziologickým koncentracím v biologickém prostředí. Jedná se například o koncentrace cytokinů v rozmezí  $10^{-9}$  až  $10^{-12}$  g/ml, jejichž

působením v lidském organismu dochází k up-regulaci receptorů pro cytokiny. K objasnění mechanismu působení látek v nízkých koncentracích přispěly práce profesora Luca Montagniera, francouzského virologa a nositele Nobelovy ceny za medicínu z roku 2008.<sup>1,2</sup>

## TŘI PILÍŘE FRM

Fyziologická regulační medicína používá k léčbě zdravotních problémů tři navzájem se doplňující přístupy. Jedná se o potlačení symptomů, doplnění o detoxifikaci organismu na úrovni eliminačních orgánů a buněk, a zároveň se bioterapie snaží působit na neuro-endokrino-imunitní systém, jehož funkce zásadním způsobem ovlivňuje průběh a ústup onemocnění.

## VYUŽITÍ FRM V LÉČBĚ ASTMATU

Příkladem aplikace nízkých koncentrací cytokinů může být využití tohoto postupu v léčbě astmatu, jak ukazuje práce publikovaná v roce 2009 v *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*.<sup>3</sup> Bronchiální astma alergického původu je ve vyspělých zemích onemocněním se stále vyšší prevalencí, přičemž v jeho patogenezi se velkou měrou uplatňuje subpopulace Th2 lymfocytů a nadprodukce IgE protilátek tvořených B-lymfocyty. Zatímco efektorové Th1 buňky vytvářejí cytokiny, jako je interferon gama (IFN-gama) či tumor nekrotizující faktor TNF-beta, účinné zejména proti nitrobuněčným parazitům, Th2 buňky do svého okolí uvolňují např. interleukiny 4, 5, 10 či 13, jež povzbuzují tvorbu protilátek. Lymfocyty Th17 produkující interleukiny 17, 17F, 6 a 22 nebo TNF-alfa pravděpodobně hrají integrující úlohu v zánětlivých reakcích či aktivaci neutrofilů k boji proti extracelulárním patogenům. Zatímco vyšší aktivita subpopulace Th1 buněk je přítomná např. u roztroušené sklerózy, revmatoidní artritidy, psoriázy či Crohnovy choroby, Th2 se zvýšeně vyskytují u alergických onemocnění. Vyšší aktivita té či oné subpopulace se výsledně promítá i do množství uvolněných cytokinů, které jsou pro ni typické. Z dosavadních pozorování se zdá být jasné, že cytokiny produkované jedním typem pomocných lymfocytů potlačují aktivitu druhé subpopulace, a naopak – např. IL-12 a IFN-gama přímo stimulují diferenciaci T-lymfocytů v subpopulaci Th1, přičemž právě IFN-gama současně naopak inhibuje Th2 lym-



focyty. V uvedené práci vedlo podávání nízkých dávek cytokinů IL-12 a IFN-gamma v laboratorních podmínkách k potlačení bronchiální reaktivity a k normalizaci hladin cytokinů.

Aplikace cytokinů ve velmi nízkých dávkách může představovat inovativní přístup k léčbě bronchiálního astmatu a pravděpodobně i dalších onemocnění, v jejichž patogenезi hraje důležitou roli nevyváženost mezi aktivitami Th1 a Th2 lymfocytů. Aplikace cytokinů byla v některých případech spojována s rizikem nežádoucích účinků; výsledky této studie ukazují, že cytokiny podávané perorálně ve velmi nízkých koncentracích mohou být účinné a bezpečné.

#### VÝHODY FRM

Ze znalosti těchto mechanismů vychází podávání cytokinů a dalších účinných látek v rámci fyziologické regulační medicíny. Výhodou fyziologické regulační medicíny je však využití těchto velmi účinných látek v koncentracích odpovídajících fyziologickým koncentracím, v jakých se vyskytují v lidském těle (přípravky tohoto typu jsou označovány jako bioterapeutika). Jejich podávání není provázeno množstvím nežádoucích účinků, známých při podávání těchto látek ve farmakologických dávkách. Výskyt nežádoucích účinků v limituje vlastní léčebný potenciál těchto účinných látek.

#### KLINICKÉ STUDIE

Postupy fyziologické regulační medicíny jsou ověřovány v klinických studiích. V oblasti prevence chřipky a léčby akutních respiračních infekcí u dětí proběhla klinická studie využívající principy fyziologické regulační medicíny a srovnávající použití bioterapeutika s použitím bakteriálního lyzátu.<sup>4</sup> Jednalo se o prospektivní, randomizovanou a kontrolovanou studii s 213 dětmi ve věku 3 až 8 let trpícími opakovanými respiračními infekcemi. Skupina 113 dětí (51 chlapců a 62 dívek) dostávala **bioterapeutikum s obsahem nízkých dávek perorálně aplikovatelných cytokinů (Citomix)**. Druhá skupina 100 dětí (50 chlapců a 50 dívek) byla léčena bakteriálním lyzátem Immucytal, obsahujícím fragmenty bakterií *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*). Obě skupiny byly sledovány po dobu 8 měsíců. Výsledky prokázaly bezpečnost a účinnost bioterapeutika u dětí. Bioterapeutikum Citomix snížilo oproti bakteriálnímu lyzátu množství použitých antibiotik (34,5 vs 83 %), počet absencí dětí ve školce (9 vs 15 dní), průměrný počet infekcí během 8měsíčního

sledování (2,37 vs 3,26), či naopak zvýšilo hladinu IgA po 4 měsících po ukončení podávání (zvýšení o 25,17 % vs 16,8 %). Pouze 1 % dětí postoupilo adenotomii a/nebo tonzilektomii oproti 9 % dětí ze skupiny bakteriálního lyzátu. Zajímavé využití imunomodulačně působícího Citomixu je zaznamenáno klinickou studií sledující komplikace u planých neštovic, kde tato látka výrazně snížila závažnost průběhu i délku trvání onemocnění.<sup>5</sup>

Zajímavou práci zabývající se vlivem fyziologické regulační medicíny v oblasti pediatrie se stala klinická studie srovnávající **bioterapeutikum s obsahem nízkých dávek imunostimulačně působících rostlinných extraktů (Guna-Flu)** s vakcínací v prevenci chřipky u dětí.<sup>6</sup> Jednalo se o prospektivní, randomizovanou a kontrolovanou multicentrickou studii. Do studie bylo zahrnuto 176 dětí ve věkovém rozmezí 2–6 let, které v předešlém roce prodělaly více než čtyři respirační infekce. Tyto děti navštěvovaly mateřskou školku. Začleněny byly i děti trpící alergií. Vylučovacím kritériem byl závažný imunodeficit či imunosupresivní léčba. Děti byly rozděleny do skupin, v nichž dostaly jen vakcinaci (vakcína proti sezonní chřipce), jen bioterapeutikum, kombinaci vakcinace s bioterapeutikem a skupinu kontrolní. Vakcinace, stejně jako použití bioterapeutika Guna-Flu, účinně chránila děti před chřipkou, kombinace obou těchto metod vedla k synergickému zesílení ochranného účinku. Bioterapie se prokázala jako účinná a bezpečná ochrana proti chřipce, jak v monoterapii, tak i v kombinaci s vakcínací proti sezonní chřipce.

V uvedených studiích<sup>4–6</sup> byla prokázána bezpečnost a účinnost nízkých koncentrací perorálně podávaných účinných látek (cytokinů, rostlinných extraktů, minerálů). Výrobce obou přípravků (GUNA, Itálie) doporučuje podávání kombinace bioterapeutik Citomix a Guna-Flu za účelem prevence a léčby chřipky a onemocnění respiračního traktu.

#### Literatura

1. Montagnier L, Aissa J, Ferris S, et al. Electromagnetic signals are produced by aqueous nanostructures derived from bacterial DNA sequences. *Interdiscip Sci Comput Life Sci* 2009;2:81–90.
2. Montagnier L, Aissa J, Lavellée C, et al. Electromagnetic detection of HIV DNA in the blood of AIDS patients treated by antiretroviral therapy. *Interdiscip Sci Comput Life Sci* 2009;4:245–253.
3. Gariboldi S, Palazzo M, Zanolobio L, et al. Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulmonary Pharmacol Ther* 2009;22:497–510.

Společnost Edukafarm uzavřela dohodu o spolupráci s italsko-americkou „The International Academy of Physiological Regulating Medicine“ – institucí, jež reprezentuje vzdělávání lékařů a farmaceutů v oblasti FRM, a to ve všech zemích světa. Tato spolupráce umožní lékařům a farmaceutům přístup k nejnovějším informacím z oblasti vývoje a aplikace biologické léčby / FRM prostřednictvím standardních edukačních nástrojů (periodika, semináře). Edukafarm bude realizovat tematické vzdělávací semináře a další edukační aktivity, jejichž cílem bude seznámit odborníky s možnostmi využití FRM v klinické praxi. Půjde zejména o obory, jako jsou alergologie, imunologie, gynekologie, endokrinologie, dermatologie a další. Odborníci v Česku a na Slovensku se tak budou moci seznámit s FRM, která reprezentuje interdisciplinární medicínskou strategii, což je pro dnešní atomizovanou medicínu zásadní příležitost léčit nejen příznaky, ale hlavně příčinu onemocnění.

Oba zmiňované přípravky jsou tedy registrované v USA (FDA) a v Itálii, a v současné době probíhá registrace ve Velké Británii a bude zahájena v ČR, SR, Francii a v dalších zemích EU. Jak plyne ze zákona o léku, v současnosti jsou dostupné pouze v rámci individuální preskripce lékaře a individuálního dovozu léčiva pro konkrétního pacienta. Distribuci zajišťuje společnost PHOENIX.

4. Arrighi A. Citomix™ vs Immucytal in the prevention and therapy of acute respiratory infections in pediatric age - a controlled prospective clinical trial. *Physiol Reg Med* 2009;1:3–11.
5. Colombo M, Danza ML, Bruno A. Citomix™ in the prevention of the most common complications of chickenpox in pediatric age. *Physiol Reg Med* 2009;1:13–21.
6. Colombo M, Rigamonti G, Danza ML, et al. Comparative evaluation of GUNA-FLU vs vaccine for the prevention of influenza syndrom in pediatrics – a prospective, multicentric, randomized, controlled clinical trial. *Phys Reg Med* 2007;1:3–10.

