

Srovnávací hodnocení přípravku GUNAPREVAC a vakcíny v prevenci chřipkového syndromu v dětském věku

Prospektivní, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie



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

*Chřipka a chřipkovitá onemocnění představují nejen zdravotnický, ale i sociální a ekonomický problém. Proto je důležitá prevence těchto chorob. Zajímavým příspěvkem k řešení této problematiky je prospektivní, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie italských pediatri M. Colombo, G. Rigamontiho, M. L. Danzy a A. Bruna, v které autoři porovnávali účinnost chřipkové vakcíny, multikomponentního přípravku Gunaprevac a kombinace obou metod v prevenci chřipkového syndromu u dětí. Jako kontrola sloužila skupina dětí, kterým nebyl podáván žádný přípravek. Studie byla publikována v časopisech *Physiological Regulating Medicine* a *Biotherapeutics*.*

Chřipka je epidemickým onemocněním; každý rok chřipkový virus nakazí miliony lidí. Děti do šesti let jsou ohroženější virovými infekcemi z důvodu nezralosti jejich imunitního systému. Mezi nejběžnější komplikace chřipky patří zánět středního ucha, bakteriální sinusitida a sekundární bakteriální pneumonie způsobená bakteriemi, např. *Haemophilus influenzae*.

Chřipkový virus je charakterizován velkou antigenní variabilitou (antigenní shift a drift), která se projevuje především u typu A. Antigenní shift je častý typ genotypového přeskupení, při kterém dochází k náhradě segmentů virového genomu segmenty chřipkových virů z rezervoáru zvířecí infekce; to se obvykle stává v případě pandemií. Antigenní drift je typ mírné antigenní odchylky, která se obvykle projevuje v obdobích mezi pandemiemi.

CHŘIPKOVÁ VAKCÍNA

Vakcína proti chřipce stimuluje protilátkovou imunitní odpověď, která se vyznačuje specifíčností a pamětí. Z toho plyne nižší preventivní účinnost s ohledem na antigenní shift nebo drift. Vakcinace má u dětí průměrnou účinnost 68%, u dospělých nižší. Očkování nechrání proti kmenům chřipkových virů, odlišných od těch, z kterých je vakcína připravena, ani proti dalším virům, které způsobují respirační onemocnění s příznaky podobnými chřipce (200 antigenně odlišných virů, např. viry parainfluenzy, adenoviry). Omezením vakcinace je i nedokonalá stimulace slizniční a buněčné imunity. I když je procento nežádoucích příznaků po očkování vakcínou proti chřipce velmi nízké, byly zaznamenány nežádoucí účinky jak lokální (kožní reakce), tak systémové (horečka, bolest hlavy, bolest svalů, zimnice).

GUNAPREVAC

Přípravek GUNAPREVAC je kombinovaný léčivý přípravek s imunomodulačním a sliznice stabilizujícím účinkem. Vyvolává primárně buněčnou imunitní odpověď, tím je obcházen problém antigenní proměnlivosti chřipkového viru. Obsahuje komponenty zaměřené na stimulaci imunity a složky zajišťující dlouhodobou stabilizaci slizniční integrity při preventivním podání a kontroly symptomů při léčebné strategii. Látky jsou v přípravku obsaženy v nízkých farmakologických koncentracích, které zajišťují preventivní a terapeutické působení při vysoké bezpečnosti. Do první skupiny patří *Anas barbariae* (extrakt z kachních jater a myokardu, obsahující antigenně působící segmenty virových partikulí). Působí protivirově stimulací cytotoxických T lymfocytů a NK buněk s následnou cytolýzou buněk napadených viry. Směs sérotypů inaktivované bakterie *Haemophilus influenzae* posiluje protibakteriální imunitu prostřednictvím stimulace Th1 lymfocytů. Extrakt z toly lékařské (*Asclepias vincetoxicum*) stimuluje vrozenou imunitu prostřednictvím makrofágů s následnou produkcí protivirově působícího interferonu-gama. Extrakt z Echinacey má imunostimulační, protizánětlivý a antiseptický efekt.

Druhou skupinu tvoří složky s preventivním, sliznici stabilizujícím účinkem, umocněným přítomností aktivovaných cytotoxických lymfocytů, tvořících 80% všech lymfocytů v epitelu sliznic. Ve fázi již probíhajícího onemocnění pak tyto látky ovlivňují symptomy choroby. Preventivní dávkování (1krát týdně) vede ke stabilizaci sliznic, léčebné dávkování (každých 6-8 hodin až do odeznění příznaků) zmírňuje symptomy. *Cuprum metallicum* chrání sliznice

před oxidativním stresem, a tím je stabilizuje, navíc je účinné při myalgii. *Belladonna* přispívá k dekongesi sliznic. Při léčbě se využívá jejího bronchospasmolytického efektu. *Cis-akonitát*, obsažený v *Aconitum napellus*, podporou tvorby buněčné energie napomáhá k zachování integrity sliznic. Dále má tato složka analgetický a antipyretický účinek.

KLINICKÁ STUDIE

Studie měla tyto cíle: zhodnotit účinnost a bezpečnost přípravku GUNAPREVAC, vakcinace a jejich kombinace v prevenci chřipkových příznaků u dětí, zhodnotit vliv této léčby na nutnost antibiotické terapie a další parametry. Pro tyto účely byla připravena prospektivní, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie se souborem 176 dětí ve věku 2 – 6 let v péči všeobecných pediatriů na 4 pediatrických klinikách v Miláně. Studie probíhala v období od října 2004 do února 2005.

PACIENTI A METODIKA

Do studie byly zařazeny děti, které v předcházejícím roce prodělyly minimálně 4 chřipkové epizody nebo respirační infekce ve sledovacím období (říjen – únor). V době zahájení studie byly všechny zařazené děti v dobrém zdravotním stavu. Byly vyloučeny děti se závažnou poruchou imunity a léčbou imunosupresiv. Pacienti byli rozděleni na skupinu A (podávání chřipkové vakcíny), skupinu B (podávání přípravku GUNAPREVAC), skupinu C (podávání kombinace GUNAPREVAC + chřipková vakcína) a kontrolní skupinu D. Ve skupině A byla podávána vakcína VAXIGRIP Bambini Split. Vakcína splňovala doporučení WHO pro severní polokouli a pokyny EU na sezony 2002-2005. Vakcína

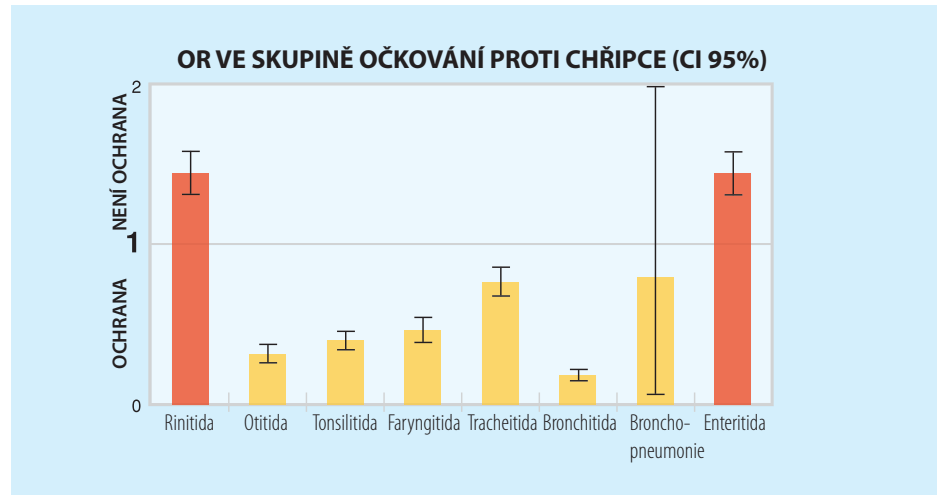
byla podávána intramuskulárně nebo subkutánně ve 2 dávkách s odstupem 4 týdnů. Ve skupině B byl podáván GUNAPREVAC sublinguálně 1krát týdně, po dobu 8 týdnů. Ve skupině C byly oba způsoby kombinovány. Byl sledován výskyt těchto onemocnění/příznaků: rinitidy, otitidy, tonsilitidy, faryngitidy, tracheitidy, bronchitidy, bronchopneumonie, enteritidy, zvracení, bolesti hlavy; byla hodnocena nutnost použití antibiotické léčby a další parametry související s účinností léčby (např. počet dní absence ve škole u pacientů, počet zameškaných dnů v zaměstnání u rodičů nemocných dětí apod.)

VÝSLEDKY

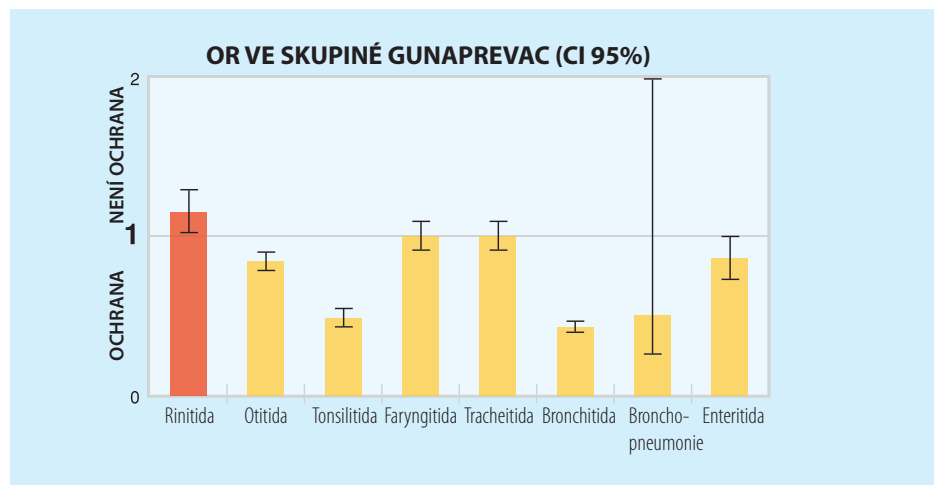
Studie prokázala, že u dětí ve skupinách A, B, a C všechny postupy mají v porovnání s kontrolami zřejmý preventivní účinek. U každého z preventivních postupů se projevila rozdílná preventivní účinnost, pokud jde o jednotlivé klinické obrazy chřipkového syndromu (Graf 1-3). Procento epizod akutních respiračních infekcí, u kterých bylo třeba nasadit antibiotika, bylo u skupin A, B, C významně sníženo v průměru z 65 % na 40 %. Nejvýraznější výsledky ve snížení nemocnosti přinesla vzájemná kombinace obou přípravků. Navíc všechny způsoby prevence významně snížily absence ve škole a v zaměstnání (u rodinných příslušníků) a závažnost klinického průběhu u non-respondentů. U dětí užívajících GUNAPREVAC nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky, compliance dětí a jejich rodičů byla optimální. U chřipkové vakcíny byla zaznamenána jedna nežádoucí reakce.

ZÁVĚR

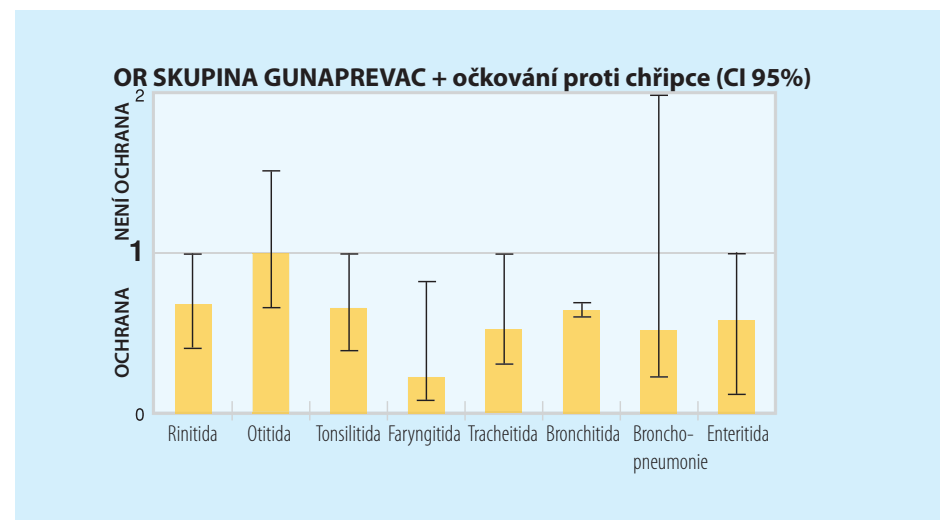
Studie ukázala, že přípravek GUNAPREVAC má v prevenci chřipkového syndromu srovnatelnou účinnost jako protichřipkové vakcína, a důležitou roli, kterou může hrát tento přípravek v prevenci chřipkových a parainfluzových infekcí. Toto působení přípravku lze vysvětlit imunoprolifakčním účinkem jeho komponent, a to i v případech častých antigenických driftů, charakteristických pro virus chřipky. Zajímavé jsou i výsledky svědčící pro synergické účinky kombinace chřipkové vakcíny a přípravku GUNAPREVAC. Je to vysvětlitelné komplementárním mechanismem jejich účinku: protilátková imunostimulace v důsledku specifčnosti a velmi vysoké selektivity chřipkové vakcíny (ale také její „bezbrannost“ vůči virovému driftu); naproti tomu imunostimulace zprostředkovaná buňkami u přípravku GUNAPREVAC, která poskytuje účinnou obra-



Graf 1. Míra ochrany před některými složkami/komplikacemi chřipkového syndromu při prevenci protichřipkovou vakcínou. OR=poměr šancí, CI=interval spolehlivosti



Graf 2. Míra ochrany před některými složkami/komplikacemi chřipkového syndromu při prevenci přípravkem GUNAPREVAC. OR=poměr šancí, CI=interval spolehlivosti



Graf 3. Míra ochrany před některými složkami/komplikacemi chřipkového syndromu při prevenci kombinací GUNAPREVAC + protichřipková vakcína. OR=poměr šancí, CI=interval spolehlivosti

nu i v případě virového driftu. Tyto mechanismy účinku, jak ukazují výsledky studie, se vhodně vzájemně doplňují.

Zdroj: *Physiological regulating medicine 2009(1):3-10, Biotherapeutics 2011(1):25-29.*