

Imunomodulační léčba v pediatrii

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Autor charakterizuje pojem imunomodulační léčba a vysvětluje pojmy blízké nebo často suplující toto velmi obecné označení. Následně se zaměřuje na definici a základní principy léčby recidivujících infekcí dýchacích cest, u kterých se v pediatrické klinické praxi nejčastěji používá imunomodulační léčba. Podrobně se zaměřuje na imunomodulátory bakteriálního původu. Charakterizuje složení a způsob podání přípravků, které jsou v současné době na našem trhu, popisuje novinky v poznání mechanismu jejich účinku a komentuje některé speciální situace v souvislosti s jejich použitím – léčbu antibiotiky, řádné očkování dětí, riziko autoimunitních onemocnění.

Klíčová slova: imunomodulace, immunosubstituce, imunostimulace, recidivující infekce.

Immunomodulation therapy in pediatrics

The author characterizes the term immunomodulation therapy and explains related terms or those often used instead of this very general term. Next, he focuses on the definition and basic principles of treatment of recurrent respiratory infections for which immunomodulation therapy is most commonly used in paediatric clinical practice. Immunomodulators of bacterial origin are dealt with in detail. The author characterizes the composition and route of administration of medications currently available in the market in the Czech Republic, describes new developments in understanding the mechanism of their action and comments on some specific situations related to their use – antibiotic therapy, routine vaccination of children or the risk of autoimmune diseases.

Key words: immunomodulation, immunosubstitution, immunostimulation, recurrent infection.

Pediatr. prax, 2010, 11 (5): 205–209

V roce 1997 jsem se poprvé v pediatrické odborné literatuře pokusil podat přehled o možnostech imunomodulační léčby v pediatrii přehledovým – možno říci instruktážním – článkem: Kdy a jak používat bakteriální imunomodulátory (Česko-slovenská pediatrie 1997; 52(3): 157–161). Od té doby uběhlo 13 let, došlo k objasnění některých skutečností – hlavně z oblasti odhalení mechanismu účinku bakteriálních imunomodulátorů, a přibýlo kontrolovaných studií a meta-analýz, které potvrdily oprávněnost podávání těchto přípravků průkazem jejich účinnosti a bezpečnosti. V současném sdělení se pokusím poukázat právě na tyto nové skutečnosti.

Co můžeme považovat za imunomodulační léčbu

Pokud hovoříme o imunomodulační léčbě v pediatrii, měli bychom si uvědomit, že se jedná o všechny úmyslné zásahy do imunitních reakcí, to znamená, že se může jednat o zásahy imunosupresivní až imunotoxické při léčbě nádorových onemocnění a u chronických aktivních zánětů a autoimunitních onemocnění anebo imunorestaurační či imunorestituční se snahou obnovit oslabené či poškozené imunitní funkce. Do této skupiny patří i naše pokusy imunostimulační, při kterých se pokoušíme aktivovat imunitní mechanismy na optimální úroveň. Cílem našeho snažení je především dostat imunitní reakce na optimální úroveň, která zajišťuje dostatečnou obranu proti vnějším i vnitřním negativním vli-

vům a přitom nepoškozuje vlastní struktury. Z tohoto pohledu můžeme mezi imunomodulační přípravky a postupy zařadit aplikace kmenových buněk kostní dřeně, pupečníkové krve, podání různých cytokinů, interleukinů, interferonů, solubilních receptorů či monoklonálních protilátek proti různým receptorům a strukturám a další biologické přípravky, které se do klinické praxe dostaly v posledním desetiletí, ale jejich použití je vázáno na vysoce specializovaná pracoviště. V běžné terénní klinické praxi zůstávají pro přímé použití pediatrů, případně alergologů/klinických imunologů především imunomodulátory bakteriálního původu, přípravky z hub, kvasinek či rostlinné extrakty, dialyzované extrakty leukocytů, methizoprinol nebo enzymové preparáty (tabulka 1). Nutno říci, že mnohé přípravky jsou distribuovány jako potravinové doplňky (přípravky pro zvláštní výživu), u kterých je deklarovaná pouze jejich neškodnost, nikoliv účinnost, která se dá mnohdy teoreticky předpokládat, ale není

doložena seriózními kontrolovanými studiemi o účinnosti.

Mimo imunomodulátorů, které jsou vázány na použití ve specializovaných centrech, a naopak těch, co jsou volně prodejné jako potravinové doplňky, jsou ze zdravotního pojištění částečně hrazeny pro běžnou praxi některé bakteriální imunomodulátory (Broncho-vaxom, Ribomunyl, Luivac), dialyzované leukocytární extrakty transfer-faktory z lidských (Immodin) či vepřových leukocytů (Imunor) a syntetický preparát methizoprinol (Isoprinosine).

Indikace imunomodulační léčby v pediatrii

V běžné klinické praxi se imunomodulační imunorestituční či imunostimulační léčba používá zejména u dětí s častými infekcemi především dýchacích cest, méně pak močových cest či kůže. Primární otázkou je definice „časté infekce“. Obrana proti infekčním agens byla a je jedním

Tabulka 1. Přehled přípravků s deklarovanou imunomodulační účinností

Látky bakteriálního původu	bakteriální lyzáty, ribozomální frakce, individuálně připravované autovakcíny a stockvakcíny
Látky rostlinného původu	extrakty z echinacey, žen-šenu, česneku
Látky izolované z hub	glukany
Dialyzované extrakty leukocytů	vepřových, lidských
Biologické polypeptidy	cytokiny, interferony, monoklonální protilátky
Syntetické látky	methizoprinol
Enzymy	bromelain, papain, chypsin, chymotrypsin, pancreatin

z nejvýznamnějších stimulů rozvoje imunitního systému živých organismů. To znamená, že „přiměřená četnost a průběh“ infekcí je přímo žádoucí pro dobrý rozvoj imunitního systému dětí. Možno říci, že kontaktem s infekcí se imunitní systém dítěte učí infekci rozpoznávat a správně na ni reagovat. Otázkou zůstává, co je to „přiměřená četnost a průběh“. Jistě bude větší četnost běžných katarů horních dýchacích cest u dětí předškolního věku – zvláště když nastoupí do dětského kolektivu (jesle, mateřská škola, škola) nebo změní kolektiv (při přestěhování) – než u dětí staršího školního věku. V naší zeměpisné poloze musíme rovněž zohlednit hlavně „sezónnost“ výskytu těchto infekcí, které jsou častější na přechodu podzimu a zimy a pak zimy a jara. Takže označení „zvýšený počet infekcí“ za určité časové období je jistým konsensem, případně v některých studiích pak definovanou hodnotou. V naší poslední tuzemské multicentrické studii při sledování účinnosti bakteriálního lyzátu OLIMUNOVAC jsme si stanovili jako zvýšenou četnost respiračních infekcí dětí od 5 do 18 let minimálně 3 ataky infekce v posledních 3 měsících (nebo 4 za posledních 6 měsíců) vyžadující ATB léčbu nebo klidový režim s absencí ve škole, omezením běžných aktivit a činností.

Jako **ataku infekce** jsme se dohodli považovat stav splňující alespoň **3 následující klinické projevy**: náhle vzniklá subfebrilie nebo febrilie, bolesti v krku, zvýraznění rýmy, nově vzniklý kašel, bolesti hlavy, otalgie, chrapot, bolesti kloubů, bolesti svalů s diagnózou faryngitidy, rinofaryngitidy, laryngitidy, tonzilitidy, sinusitidy, otitidy, bronchitidy.

Principy léčby recidivujících infekcí dýchacích cest

Použití imunomodulační léčby není indikováno při běžné četnosti a průběhu infekcí. V zahraničních studiích bylo prokázáno, že preventivní podání bakteriálních imunomodulátorů u jinak zdravých dětí nevyvolává „zvýšenou obranyschopnost“ a tím menší nemocnost. Bylo prokázáno, že zdravotní i ekonomický přínos nasazení bakteriálního imunomodulátoru můžeme zaznamenat až v případech, kdy u sledovaného dítěte se vyskytnou 3 a více infekce za rok. Proto před nasazením imunomodulace bychom měli dodržet následující principy řešení:

1. Důsledné vyšetření a léčba základní příčiny onemocnění – cílené nasazení antibiotik, antivirotik, antimykotik dle aktuálního stavu a citlivosti.
2. Pečlivé pátrání po ložiscích infekce (paranasální dutiny, středouší, odontogenní infekce, adenoidní vegetace apod.) a jejich řádná léčba.
3. Řádná rekonvalescence, režimová a stravovací opatření po opatřeních uvedených v bodech 1 a 2.
4. Použití imunostimulačních či imunomodulačních prostředků při nedostatečném úspěchu v předchozích třech bodech.

Je před nasazením imunomodulační léčby nutné imunologické vyšetření?

Při podezření na vrozený imunodeficit – časté infekce již od narození (pneumonie, otitidy,

kožní infekce, vážnější infekce GIT, výrazné reakce na očkování) je imunologické vyšetření jednoznačně indikováno a imunomodulační léčba je pak vedena dle výsledků tohoto vyšetření a pod dohledem specialisty alergologa/klinického imunologa.

V případě dítěte, které se v předškolním období vyvíjí standardním způsobem s běžně probíhajícími infekcemi co se týče průběhu a četnosti a v určitém časovém období dojde k častějšímu opakování infekcí, je možno základní imunomodulační léčbu (vesměs trvající 3–4 měsíce) uskutečnit bez speciálního imunologického vyšetření. V současné době je možno několik bakteriálních imunomodulačních přípravků zakoupit dokonce volně v lékárně jako potravinové doplňky – GS Imunostim nebo tuzemské originální imunomodulátory vyráběné firmou Bioveta, a. s. na základě dlouholetého výzkumu na pracovištích Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci – Olimunovac, Candivac, Acnevac, Urivac. Pokud však nedojde po této základní léčbě k úlevě a při dodržení principů léčby recidivujících infekcí (viz výše) ke zlepšení zdravotního stavu, je indikováno odeslání dítěte ke specializovanému vyšetření.

Imunosubstituční léčba

Jedná se o kauzální léčbu u stavů, kde laboratorně prokážeme nedostatečné zastoupení nebo nedostatečnou aktivitu některých složek imunitního systému a snažíme se je doplnit či nahradit.

Tabulka 2. Komerčně vyráběné bakteriální imunomodulátory

Název přípravku	Charakteristika přípravku	Indikace
Broncho-Vaxom	Lyzáty těl bakterií: <i>Haemophilus infl.</i> , <i>Streptococcus pn.</i> , <i>Streptococcus pyog.</i> , <i>Klebsiella pn.</i> , <i>Staphylococcus aur.</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Neisseria catarrhalis</i> .	Preventivní a léčebné ovlivnění chronických a recidivujících infekcí dýchacích cest. Pro děti od 3 let poloviční dávka – pro infantibus.
Luivac	Lyzáty těl bakterií: <i>Haemophilus infl.</i> , <i>Streptococcus pn.</i> , <i>Streptococcus pyog.</i> , <i>Klebsiella pn.</i> , <i>Staphylococcus aur.</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Neisseria catarrhalis</i> .	Prevence a léčba recidivujících a chronických infekcí dýchacích cest. Pro děti od 3 let.
Ribomunyl	Směs glykoproteinů bakteriální stěny <i>Klebsiella pn.</i> a směs purifikovaných ribozomů 4 bakteriálních druhů: <i>Klebsiella pn.</i> , <i>Streptococcus pn.</i> , <i>Streptococcus pyog.</i> , <i>Haemophilus infl.</i> , vůči kterým byla potvrzena i tvorba specifických protilátek.	Prevence a léčba recidivujících a chronických infekcí dýchacích cest a středouší. Pro děti od 3 let.
Uro-Vaxom	Purifikovaný extrakt <i>Escherichia coli</i> .	Doplňková léčba opakovaných močových infekcí pro děti od 10 let.
GS Imunostim	50 mg směsi bakteriálních lyzátů <i>Staphylococcus aur.</i> , <i>Streptococcus pn.</i> , <i>Escherichia coli</i> + 10 mg vit. C.	Prevence a léčba recidivujících a chronických infekcí dýchacích cest.
Olimunovac	9 mg substance lyofilizovaných bakteriálních těl <i>Staphylococcus aur.</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> .	Prevence a léčba recidivujících a chronických infekcí dýchacích cest u dětí od 3 let.
Candivac	5 mg bakteriálních lyzátů: <i>Candida albicans</i> , <i>Candida crusei</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> .	Prevence a léčba kvasinkových infekcí u dětí od 7 let.
Urivac	5 mg bakteriálních lyzátů: <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> .	Prevence a léčba infekcí močových cest u dětí od 7 let.
Acnevac	5 mg bakteriálních lyzátů: <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> .	Doplňková léčba akné a hnisavých onemocnění kůže u dětí od 7 let.

Imunoglobuliny – používáme hlavne v vro-
zených deficitů tvorby protilátek (hlavně IgG a ne-
bo IgM) v pravidelných intervalech především
v intravenózní formě, v lehčích případech je mož-
no využít i intramuskulárních preparátů. Nárazově
je možno těchto přípravků použít i k jednorá-
zovému pasivnímu posílení obranné reakce při
těžkých infekcích nebo při iniciálních příznacích
infekce, či k doléčení infekcí hlavně bakteriálních,
ale i virových. Léčba intravenózními imunoglobuli-
ny je vázána na specializovaná centra.

Transfer faktory – homogenizované leuko-
cytární dialyzáty lidské (Immodin) nebo vepřové
(Imunor) se používají u stavů s laboratorně pro-
kázanou poruchou buněčné imunity (snížené
zastoupení leukocytů, lymfocytů či jednotlivých
lymfocytárních subpopulací) s klinickými proje-
vy závažných nebo opakovaných infekcí hlavně
virových a mykotických. Léčba transfer faktory
je vázána na specialisty.

Imunorestituční či imunostimulační léčba

V případech, kde se nejedná o úplné scháže-
ní (deficit) některé ze složek imunitního systému,
ale jen o jejich přechodný pokles či oslabení
funkce, můžeme přistoupit k imunorestituční
či imunostimulační léčbě. Imunita vesměs pra-
cuje jako provázaný systém reakcí mezi přiro-
zenou (nespecifickou) a získanou (specifickou)
imunitou, a tak i většina přípravků, které se pro
účely imunomodulace používají, působí značně
komplexně. To znamená, že vesměs ovlivňují
především nespecifickou imunitu (aktivace sliz-
ničních faktorů – produkce lysozymu, sekreční-
ho IgA, defenzinů, aktivace NK buněk, aktivace
fagocytózy), ale následně i specifickou imunitu
s produkcí specifických protilátek. To platí pře-
devším o imunomodulátorech bakteriálního
původu. Methisoprinol a dialyzované extrakty
lymfocytů se uplatňují hlavně ovlivněním bu-
něčné imunity (podporují dozrávání, diferenciaci
a funkční aktivitu lymfocytů).

Isoprinosin (methisoprinol) je již mnoho
let používán hlavně u virových infekcí s těž-
ším nebo recidivujícím průběhem u paci-
entů s laboratorními známkami buněčného
imunodeficitu. Jeho účinek je komplexnější,
působí jednak protivirově (inhibuje replika-
ci některých virů – hlavně herpetických, ale
i respiračních virů), jednak imunostimulačně
(indukuje dozrávání a diferenciaci lymfocytů,
indukuje produkci interferonu). Jeho stimulační
vliv na lymfocyty T je nejvýraznější na počátku
léčby, při dlouhodobém podávání se snižuje.
Při jeho podávání je potřebné upozornit

pacienty na současný dostatečný přísun te-
kutin, protože methisoprinol se metabolizuje
na kyselinu močovou, která při nedostatečném
příjmu tekutin může vyvolávat hyperurikémii.
Při dlouhodobějším preventivním podávání
však nebyl prokázán protekční vliv methizo-
prinolu na četnost či závažnost infekcí horních
dýchacích cest.

Komerční bakteriální imunomodulátory.

V naší klinické praxi má velkou tradici používání
bakteriálních imunomodulátorů – dříve ozna-
čovaných jako bakteriální vakcíny. V současné
době je již lokální výroba stockvakcín a auto-
vakcín výrazně redukována značným rozšíře-
ním zahraničních perorálních bakteriálních
imunomodulátorů (Broncho-Vaxom, Luivac,
Ribomunyl, Uro-Vaxom), kterým se v současné
době snaží konkurovat přípravky, které jsou vy-
robené na podobném principu, ale jsou v distri-
buci jako potravinové doplňky (GS Imunostim,
Olimunovac, Candivac, Acnevac, Urivac) nebo
autovakcíny či stockvakcíny vyráběné individu-
álně mikrobiologickými laboratoři oprávně-
nými k jejich výrobě.

Jedná se vesměs o bakteriální lyzáty s růz-
ným zastoupením těch bakteriálních kmenů,
které se nejčastěji podílejí na infekcích dýcha-
cích cest, močových cest nebo kůže. Bakteriální
imunostimulátory jsou většinou podávány per-
orálně ve formě tablet nebo tobolek a působí tak
prostřednictvím imunitního systému trávicího
traktu (GALT – Gut Associated Lymphoid Tissue)
a následně se uplatňují prostřednictvím společ-
ného slizničního imunitního systému (MALT –
Mucosal Associated Lymphoid Tissue) v celém
organizmu. Převážně místně – na sliznicích no-
sohltanu – se uplatňují pouze GS Imunostim
(ve formě pastilek, které se rozpouštějí v ústech)
a Ribomunyl, který je ve formě tablety rovněž
možno rozpouštět v ústech, dle klasického sché-
matu doporučeného výrobcem. Pokud chceme
co nejrychleji aktivovat nespecifické slizniční me-
chanizmy v oblasti nosohltanu (např. produkci
slizničního lysozymu), tak jako optimální se jeví
rozpuštění v ústech večer před spaním (zatím
nepublikovaná studie autora).

Mechanismus účinku bakteriálních imunomodulátorů

Bakteriální antigeny jsou zcela přirozenými
zevními antigeny, které působí na lidský orga-
nismus, jsou rozpoznávány a imunitní systém
dovede vůči nim vytvářet obrannou reakci.
Rozpoznání mikrobiálních antigenů je založeno
na rozpoznání konzervovaných molekulových
znaků mikroorganismů (tzv. MAMPs – Microbe



ImunActiv®

Extra účinná kombinácia pre
aktiváciu imunitného systému

Beta-glukán (1,3/1,6 D)



Bioflavonoidy

Vitámín C



Zinok



Prečo ImunActiv®?

- vysoký obsah (až 200 mg) najaktívnejšieho typu **beta-glukánu (1,3/1,6 D) Gold-Cell®**
- navyše kombinuje ďalšie látky **pre extra účinnú aktiváciu imunity** – bioflavonoidy, vitamín C a zinok
- vyrábaný v **najvyššej farmaceutickej kvalite** garantovanej certifikátom GMP



Viac informácií www.imunactiv.sk
alebo na bezplatnej infolinke: 0800 191 191.

WALMARK®
ZDRAVIE PRE CELÚ RODINU

Associated Molecular Patterns). Tyto molekulové vzory jsou rozpoznávány lidskými imunitními buňkami pomocí receptorů, které tyto vzory identifikují jako cizorodé (PPR – Pattern Recognition Receptor). Mezi takové receptory patří např. TLR (Toll Like Receptors – receptory z rodiny receptorů skupiny Toll).

V první fázi působí mikrobiální antigeny na slizniční povrch, se kterým přichází do kontaktu (sliznice nosohltanu, střevní sliznice). Zde vyvolává zvýšenou produkci místních nespecifických složek imunity (zvýšená tvorba hlenu, lysozymu, sekrečního IgA, jsou aktivovány epitelální buňky se všemi důsledky). Pokud antigen proniká slizniční bariérou, je fagocytován podslizničními makrofágy, odstraněn nebo vystaven (exprimován) na těchto antigen-prezentujících buňkách a předkládán dalším imunokompetentním buňkám – lymfocytům T – které vytvářejí další průběh imunitní reakce (vyvolávají vznik výkonných lymfocytů T nebo prostřednictvím aktivace lymfocytů T a B navozují tvorbu specifických protilátek). Tento děj je závislý na mnoha faktorech, a proto reakce na stejný antigen nemusí být vždy stejná. Je hlavně závislá na množství antigenu a na aktuálním stavu imunokompetentních buněk.

Stejným způsobem jako přirozené bakteriální antigeny se uplatňují i bakteriální imunomodulátory, které svým účinkem mohou vyvolat jednak aktivaci nespecifických imunitních mechanismů (viz výše), ale při dlouhodobějším působení mohou vyvolat specifickou imunitní reakci (vznik specifických protilátek nebo specifických cytotoxických lymfocytů). V první fázi podávání (hodiny – dny) se uplatňují především nespecifické mechanismy. Specifické mechanismy se zřejmě uplatňují až při dlouhodobějším působení později (týdny – měsíce). Při kvantitativně velkém antigenním podnětu nebo v případě snížené kapacity imunokompetentních buněk může podání bakteriálních imunomodulátorů vyvolat neodpovídavost – anergii imunokompetentních buněk. Z uvedeného vyplývá, že co se týče nespecifického imunostimulačního účinku jsou všechny přípravky velmi podobné, takže jejich konkrétní výběr je závislý spíše na vlastních zkušenostech indikujícího lékaře nebo na aktuálních cenových relacích jednotlivých přípravků.

V poslední době se klade značný důraz na doložení účinnosti těchto biologických preparátů hlavně podle zásad medicíny založené na důkazech (EBM – Evidence Based Medicine), protože starší práce se opíraly především o klinické zkušenosti. V posledních deseti letech však i v této oblasti bylo publikováno několik

dobře kontrolovaných studií, které poukazují na mechanismus účinku i klinický a ekonomický efekt jejich použití (především u preparátů Broncho-vaxom, Ribomunyl a Luivac).

Olimunovac

To, že účinnost bakteriálních imunomodulátorů je v indikovaných případech velmi dobrá, dokládá i naše poslední observační multicentrická studie, ve které jsme sledovali u 41 pacientů ve věku od 4 do 72 let v 5 centrech (Praha, Hradec Králové, Ústí nad Labem, Olomouc, Havířov) účinek na průběh a četnost častých infekcí (dle kritérií uvedených v odstavci Indikace imunomodulační léčby v pediatrii) u přípravku OLIMUNOVAC. U pacientů léčených přípravkem OLIMUNOVAC došlo v průběhu sledovaných 6 měsíců (4 měsíce podávání imunomodulace a následně ještě další 2 měsíce po ukončení podávání) k poklesu četnosti infekcí o 62 %, snížení dnů s teplotami nad 37,5 st. o 52 % a se subfebriliemi o 35 %. Počet dnů absencí v zaměstnání či ve škole i počet dnů s omezením běžných aktivit se snížil o 61 %. Nejvýrazněji došlo k poklesu dnů s potřebou ATB léčby – o 74 %. 83 % pacientů po ukončení sledování považovalo svůj zdravotní stav za zlepšený (6 považovalo svůj zdravotní stav za nezměněný a žádný se necítil zhoršený).

V 6 měsících před zahájením studie bylo u pacientů zaznamenáno 66 atak rinofaryngitidy anebo tracheitid, 24 atak bronchitidy, 22 angín, 9 sinusitid, 2 otitidy a 1 pneumonie, kdežto ve sledovaném 6měsíčním období léčby a po léčbě byly zaznamenány jen 32× projevy rinofaryngitidy, 4× laryngitida, 4× angína, 5× bronchitida, 2× sinusitida a 1× otitida. Přípravek OLIMUNOVAC prokázal v uvedené studii velmi dobrou snášenlivost a účinnost v léčbě pacientů s častými infekcemi dýchacích cest.

Autovakcíny a stockvakcíny

Jedná se o imunostimulační přípravky vyrobené buď z patogenních kmenů vypěstovaných (ze stěru nosohltanu, tonzil, laryngálního výtěru apod.) přímo od konkrétního pacienta (autovakcína), nebo ze směsi epidemiologicky aktuálních kmenů různých pacientů (stockvakcíny). Jsou vyráběny mikrobiologickými laboratořemi s oprávněním jejich přípravy na žádost specialisty (alergologa/imunologa, ORL specialisty, urologa, gynekologa a pod). Účinnou substancí je mikrobiální antigenní komplex z usmrčených mikroorganismů (bakterie, kvasinky) připravený k perorálnímu nebo injekčnímu použití pod dohledem specialisty – alergologa/imunologa. Tento typ imunomo-

dulátorů je možno s výhodou použít u infekcí, u kterých se opakuje stále stejné infekční agens, protože u nich předpokládáme výraznější indukci specifické imunitní odpovědi. Tyto preparáty se používají již několik desítek let pro jejich dobrý efekt v klinické praxi. Jejich účinnost však není doložena kontrolovanými klinickými studiemi na úrovni v současné době požadované EBM.

Bakteriální imunomodulátory a antibiotika

Bakteriální imunomodulátory nenahrazují antibiotika, což platí i opačně. Jejich účinek je zcela odlišný. Antibiotika dokáží usmrcovat mikroorganismy nebo zastavovat jejich růst, nástup jejich účinku je velmi rychlý (hodiny – dny). Bakteriální imunomodulátory se uplatňují aktivací přirozených obranných mechanismů pacienta, takže jejich nástup je pozdější a rozvíjí se pomaleji (dny – týdny). Maximální efekt bakteriálních imunomodulátorů můžeme očekávat asi po 2–3 měsících od jejich nasazení. U chronických či recidivujících infekcí je mnohdy výhodná kombinace imunomodulátorů a antibiotik.

Bakteriální imunomodulátory a očkování u dětí

Neexistují kontrolované studie, které by určovaly nutnost odstupu očkování od podání bakteriálních imunomodulátorů. Existují však studie, které ukazují na účinnější odezvu na očkování po imunostimulaci bakteriálním imunomodulátorem. Obecně můžeme doporučit, že kdykoliv mezi jednotlivými kúrami imunomodulace, pokud je jinak dítě zdravé, může být provedeno jakékoliv očkování.

Bakteriální imunomodulátory a autoimunita

Po celou dobu existence bakteriálních imunomodulátorů se vyslovovala obava z možného navození autoimunitní aktivity prostřednictvím jejich imunostimulačního působení. Zvláště v posledních desetiletích, kdy zaznamenáváme významný nárůst autoimunitních onemocnění (hlavně autoimunitní tyroiditidy) ve stále mladších věkových skupinách pacientů. Dosud však nebyl publikován jediný případ přímé souvislosti podání bakteriálních imunomodulátorů s vyvoláním autoimunitního onemocnění. Naopak, existuje více experimentálních studií, kdy přidání bakteriálního imunomodulátoru do komplexní léčby experimentálně navozeného autoimunitního onemocnění

zlepšilo klinický průběh i laboratorní nálezy autoimunitního zánětu. Obecně však platí, že u aktivního autoimunitního onemocnění, které není dostatečně stabilizované, imunos-timulační přípravky nepoužíváme.

O bezpečnosti bakteriálních imunomodulátorů svědčí i zkušenost autora tohoto sdělení, který za posledních 25 let mohl pozorovat reakce

pacientů po více jak 50 000 baleních předepsaných bakteriálních imunomodulátorů a neznamenal rozvoj autoimunitního onemocnění v této souvislosti. O bezpečnosti těchto přípravků svědčí rovněž zkušenosti ze západní Evropy, kde perorální bakteriální imunomodulátory jsou v posledních letech povolovány k přímému prodeji bez vazby předpisu na recept.

Literatura u autora

doc. MUDr. Jaromír Bystron, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie,
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
jaromir.bystron@fnol.cz

Projekt hodnotenia primárnej zdravotnej starostlivosti v Slovenskej republike realizovaný WHO/EURO

MUDr. Darina Sedláková, MPH

riaditeľka Kancelárie WHO na Slovensku

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) považuje primárnu zdravotnú starostlivosť (PZS) za kľúčovú časť zdravotníckeho systému z hľadiska zabezpečenia rovnakého prístupu všetkých občanov k zdravotným službám garantovaným štátom či z hľadiska primárnej prevencie a budovania tzv. integrovaných alebo komunitných služieb. Prax v jednotlivých štátoch Európy ukazuje, že organizácia, financovanie, vzdelávanie a celkové postavenie lekárov v PZS je v Európe rôznorodé. To, že v rôznych krajinách majú jej predstavitelia rôzne označenie (všeobecný, primárny, rodinný, praktický lekár) alebo že je rôzne vekové vymedzenie ich pacientov (detský, dospelý, rodinný, pre dospelých), nie je zásadným problémom. To, že im nie všade patrí adekvátne uznanie ich postavenia, práce a zodpovednosti, čo ide ruka v ruku aj s nedostatočným finančným ohodnotením, už problémom môže byť.

Regionálny úrad WHO pre Európu (WHO/EURO) vyvinul nástroj, ktorý dokáže všestranne zhodnotiť stav primárnej zdravotnej starostlivosti a ktorý sa úspešne použil vo viacerých krajinách Európy. Stalo sa tak na výzvu samotných profesijných združení lekárov primárnej zdravotnej starostlivosti, ako aj na požiadanie tamojších ministerstiev zdravotníctva, ktoré sa zaoberali reformou zdravotníckeho systému a postavenia primárnej zdravotnej starostlivosti v ňom.

V rámci Dvojočnej dohody o spolupráci medzi **Ministerstvom zdravotníctva SR a WHO/EURO** na roky 2010 – 2011 vzniklo MZ

SR požiadavku na **ohodnotenie primárnej zdravotnej starostlivosti** pomocou takehoto nástroja aj na Slovensku. Hlavným cieľom je zdokumentovať aktuálny stav a získať všetky relevantné informácie a údaje, ktoré sa následne spracujú do hodnotiacej správy. Otázky sa týkajú napríklad charakteristiky, štruktúry, demografie a predpokladaného vývoja klientely lekárov prvého kontaktu v rôznych častiach Slovenska, charakteristiky a štruktúry samotných lekárov tohto segmentu zdravotníctva, charakteristiky pokrytia územia primárnou zdravotnou starostlivosťou, základných ekonomických aspektov prevádzkovania ambulancií alebo vzdelávania a reprodukcie lekárov primárnej zdravotnej starostlivosti.

Zber informácií a údajov sa uskutočňuje **formou anonymných dotazníkov** v reprezentatívnej vzorke lekárov a ich pacientov, ktorí boli náhodne vybraní z registra všeobecných lekárov pre deti a dospelých a všeobecných lekárov pre dospelých. Spracovanie údajov, ich interpretácia, vypracovanie správy a na základe toho odporúčania na riešenie (prípadných) nedostatkov je v rukách **WHO/EURO a jeho spolupracujúcej holandskej výskumnej inštitúcie NIVEL**. To všetko je zárukou nielen objektívnosti a **nezávislosti správy, ale aj dôveryhodnosti výsledkov a dôležitosti implementácie odporúčaní**. Treba veriť, že keďže požiadavka na uskutočnenie projektu vzišla z MZ SR, znamená to nielen to, že MZ SR si je vedomé istých ne-

dostatkov v PZS, ale aj že chce túto situáciu čím skôr zmysluplne riešiť.

V týchto dňoch sú na Slovensku kontaktovaní vybraní všeobecní lekári pre dospelých a všeobecní lekári pre deti a dospelých so žiadosťou, aby sa tohto projektu zúčastnili. Dovoľujem si touto cestou nielen potvrdiť oficiálny charakter celého procesu, ale aj podčiarknuť, že jeho **cieľom nie je zisťovať, ako pracujú jednotliví lekári, ale aký je celkový stav primárnej zdravotnej starostlivosti na Slovensku**, kde sú jeho silné a slabé miesta, kde by mal štát, poisťovne a zriaďovatelia smerovať svoju pozornosť v záujme trvalej udržateľnosti tejto kľúčovej zložky zdravotníckeho systému. **Od kvality odpovedí vybraných lekárov bude závisieť aj kvalita výslednej hodnotiacej správy**. Verím, že s týmto vedomím pristúpia všetci zodpovedne k ponúkanej pomoci. Vopred im za to v mene realizačného kolektívu z WHO/EURO ďakujem.



MUDr. Darina Sedláková, MPH
riaditeľka Kancelárie WHO na Slovensku
dse@euro.who.int