

# Zastosowanie nieswoistych szczepionek bakteryjnych jako immunostymulacji tkanki limfatycznej układu oddechowego u dzieci

Application of non-specific bacterial vaccines as immunostimulation of respiratory tract lymphatic tissue in children

dr n. med. Robert Tomasz Kuthan<sup>1</sup>, dr n. przyr. Robert Henryk Kuthan

<sup>1</sup> Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie

PDF FULL-TEXT  
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 18.08.2014

**Słowa kluczowe:** lizaty bakterii, immunomodulatory, immunostymulanty, zakażenia układu oddechowego, szczepionki nieswoiste.

**Streszczenie:** Układ immunologiczny pełni kluczową rolę w obronie organizmu przed czynnikami infekcyjnymi. Dzięki ścisłej współpracy swoistych oraz nieswoistych mechanizmów odporności możliwa jest skuteczna ochrona przed rozwojem zakażenia. Pod wpływem stymulacji antygenami mikroorganizmów dochodzi do uaktywnienia swoistych mechanizmów odporności – odpowiedzi humoralnej oraz komórkowej. W przebiegu odpowiedzi humoralnej uczestniczą swoiste immunoglobuliny różnych klas (IgM, IgG, IgA, IgE), które zapobiegają powtórному rozwojowi choroby. Dzięki znajomości procesów rozwoju odporności możliwa jest stymulacja układu odpornościowego za pomocą preparatów farmaceutycznych. Do najczęściej stosowanych preparatów immunomodulujących należą bakteryjne szczepionki swoiste i nieswoiste. Szczepionki nieswoiste zawierają kombinacje ekstraktów różnych bakterii (najczęściej czynników etiologicznych zakażeń dróg oddechowych). Pobudzają one układ jednojądrzastych komórek żernych, zwiększają właściwości bakterioobójcze surowicy i powodują wzrost poziomu naturalnych przeciwciał. W licznych badaniach klinicznych wykazano skuteczność zarówno preparatów doustnych, jak i podjęzykowych zawierających lizaty bakteryjne w profilaktyce i leczeniu zakażeń układu oddechowego u dzieci. U pacjentów poddanych terapii nieswoistą szczepionką odnotowano spadek ilości epizodów infekcji układu oddechowego, a także zmniejszenie potrzeby zastosowania antybiotyków w przypadku choroby. U dzieci z nawrotowym zapaleniem migdałków podniebiennych po uzyskaniu pełnej odpowiedzi na terapię immunostymulującą można było zrezygnować z tonsillektomii.

**Key words:** bacterial lysates, immunomodulators, immunostimulants, respiratory tract infections, non-specific vaccines.

**Abstract:** The immune system plays a crucial role in protection against infectious agents. Due to the close cooperation of specific and non-specific immune mechanisms effective protection from infection development is possible. Microbial antigens lead to activation of specific mechanisms of immunity – humoral and cellular response. In humoral response specific immunoglobulins of various classes (IgM, IgG, IgA, IgE) are involved, which protect from recurrent infections. Due to knowledge about immunity development it is possible to stimulate the immune system by pharmaceutical formulations. The most common immunomodulators are specific and non-specific bacterial vaccines. Non-specific vaccines contains combination of extracts derived from various bacteria (mainly etiological agents of respiratory tract infections). They stimulate mononuclear phagocytic cells, increase antibacterial abilities of serum and lead to increase of natural antibodies level. In a number of clinical trials it has been shown that formulations containing bacterial lysates are effective in prophylaxis and treatment of respiratory tract infections in children. In most cases of patients who have been treated with non-specific vaccine decreased number of episodes of respiratory tract infection was reported, as well as a decrease in antibiotic consumption in case of disease. In case of children with recurrent tonsillitis, after a complete immunostimulation course, there was no need for tonsillectomy.

## Immunologia układu oddechowego

Układ odpornościowy pełni kluczową rolę w ochronie organizmu człowieka przed czynnikami infekcyjnymi. Dzięki ścisłej współpracy poszczególnych elementów układu immunologicznego, w większości przypadków po kontakcie z patogenem nie dochodzi do rozwoju zakażenia. W skład układu immunologicznego wchodzi: narządy limfatyczne, takie jak grasica i szpik kostny, naczynia chłonne, a także elementy komórkowe oraz produkowane przez nie cytokiny i czynniki chemotaktyczne. Klasycznie odpowiedź układu limfatycznego po kontakcie z czynnikiem zakaźnym dzielona jest na mechanizm odpowiedzi swoistej i nieswoistej. Odpowiedź nieswoista, zwana też naturalną, jest wrodzona i zapewnia organizmowi ochronę przed pojawieniem się odporności swoistej, a po jej uaktywnieniu czynnie wspomaga odpowiedź swoistą na czynnik infekcyjny. Do mechanizmów odporności naturalnej należą zarówno mechaniczne bariery tkankowe – nieprzerwana powierzchnia skóry, błon śluzowych, występowanie śluzu, rzęsek w drogach oddechowych, jak i obecne we krwi oraz płynach ustrojowych aktywne substancje humoralne: białko C-reaktywne (CRP), lizozym, laktoferyna, transferyna, fibronektyna oraz białka układu dopełniacza. Do najważniejszych komórek nieswoistej odpowiedzi immunologicznej zaliczamy granulocyty (neutrofile, eozynofile, bazofile), komórki tłuszczne oraz komórki NK. W komórkach tych stwierdzono obecność swoistych receptorów PRR (*pattern recognition receptors*), które wiążą się z obecnymi na powierzchni drobnoustrojów cząstkami PAMP (*pathogen associated molecular patterns*). Ponieważ PAMP są niezmiennie, drobnoustroje mają ograniczone możliwości unikania odpowiedzi immunologicznej. Rozpoznawanie PAMP przez PRP (*pattern recognition receptors*) prowadzi do uruchomienia wewnątrzkomórkowych mechanizmów transdukcji sygnałów, które doprowadza do aktywacji czynników transkryp-

cyjnych i ekspresji genów kodujących mediatory reakcji zapalnej [1]. W wyniku syntezy cytokin (np. IL-1, IL-6, TNF, związków chemotaktycznych) w dużym stopniu ograniczone zostaje szerzenie się infekcji, a dodatkowo aktywowane są mechanizmy odpowiedzi swoistej wobec konkretnych patogenów [2]. Na mechanizmy odpowiedzi swoistej składają się odpowiedź humoralna oraz komórkowa, które wzajemnie ze sobą współpracują. Podstawową cechą odpowiedzi humoralnej jest synteza specyficznych immunoglobulin należących do różnych klas (IgM, IgG, IgA, IgE) przez aktywowane limfocyty B (plazmocyty), natomiast efektorowymi komórkami odpowiedzi komórkowej są limfocyty T. Aktywowane limfocyty T produkują cytokiny, uczestniczące zarówno w aktywacji odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej. Na przykład do syntezy przeciwciał klasy IgA konieczna jest IL-4, natomiast do IgG – IL-4 [3].

Tkanka limfatyczna układu oddechowego występuje w dwóch skupiskach – w nosogardzieli (*nose-associated lymphoid tissue NALT*) i w oskrzelach (*bronchus-associated lymphoid tissue BALT*).

NALT – jest tkanką nagromadzoną na skrzyżowaniu dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, zwaną pierścieniem Waldeyera, w skład której wchodzi migdałek językowy, gardłowy oraz migdałki podniebienne i trąbkowe.

BALT – jest tkanką limfatyczną oskrzeli, przy czym termin ten nie obejmuje komórek układu limfatycznego oskrzelików i pęcherzyków płucnych.

Tkanka limfatyczna układu oddechowego jest co prawda mniej rozbudowana niż w układzie pokarmowym GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), ale podobnie jak ona odpowiedzialna jest za generowanie miejscowej odpowiedzi immunologicznej, w wyniku której wytwarzane są przeciwciała klasy IgA. Po usunięciu migdałków podniebionych lub gardłowych spada poziom wydzielniczych IgA (secretory IgA – sIgA). Tkanka limfatyczna dróg

**NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO** ISMIGEN Tabletki podjęzykowe. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każda tabletkę zawiera 7 mg lizatu bakterii: *Staphylococcus aureus* (6 miliardów), *Streptococcus pyogenes* (6 miliardów), *Streptococcus viridans* (6 miliardów), *Klebsiella pneumoniae* (6 miliardów), *Klebsiella ozaenae* (6 miliardów), *Haemophilus influenzae* (6 miliardów), *Neisseria catarrhalis* (6 miliardów), *Streptococcus pneumoniae* (6 miliardów: w tym typ TY1 – 1 miliard, typ TY2 – 1 miliard, typ TY3 – 1 miliard, typ TY5 – 1 miliard, typ TY8 – 1 miliard, typ TY47 – 1 miliard) oraz 43 mg glicyny. **SZCZEGÓLWIE DANE KLINICZNE** **Wskazania do stosowania** W leczeniu ostrych, podostrych nawracających lub przewlekłych zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych. Preparat działa również profilaktycznie zapobiegając nawracającym zakażeniom. **Dawkowanie i sposób podawania** Leczenie ostrych stanów: jedna tabletkę dziennie przed jedzeniem, rozpuścić pod językiem. Stosować aż do ustąpienia objawów przez co najmniej dziesięć dni. Długotrwałe leczenie: jedna tabletkę dziennie, rozpuścić pod językiem. Stosować przez dziesięć kolejnych dni w miesiącu, przez okres 3 miesięcy. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Nie ma specjalnych zaleceń. **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji** Nie stwierdzono żadnych interakcji z innymi lekami. **Ciąża lub laktacja** Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały toksycznego działania na płód. Pomimo to nie zaleca się podawania leku ISMIGEN w pierwszym trymestrze ciąży, w przypadku podejrzenia ciąży oraz w okresie laktacji. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu** Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. **Działania niepożądane** W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie wykazano niepożądanych działań związanych ze stosowaniem preparatu ISMIGEN. **Przedawkowanie** Przypadki przedawkowania nie są znane. **WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE** **Właściwości farmakodynamiczne** Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulatory, kod ATC: J07AX ISMIGEN zawiera lizat bakterii powodujących zakażenia dróg oddechowych. Mechanizm działania preparatu polega na zwiększeniu oporności organizmu przeciwko mikroorganizmom odpowiedzialnym za zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. ISMIGEN wykazuje działanie ochronne w nawracających zakażeniach układu oddechowego. Takie działanie zostało udokumentowane zmniejszoną liczbą nawrotów, krótszym okresem utrzymania się gorączki oraz rzadszym stosowaniem antybiotyków. Nie odnotowano działania depresyjnego ani pobudzającego na układ krążenia czy oddechowy. Na właściwości immunomodulacyjne preparatu ISMIGEN mają wpływ następujące czynniki: dojrzewanie komórek dendrytycznych zdolnych do specyficznego pobudzenia limfocytów T i B; wydzielanie swoistych IgA skierowanych przeciwko cząsteczkom powierzchniowym patogenów; wzmacnianie mechanizmu zabijania komórek bakteryjnych przez granulocyty, za pośrednictwem opsonizacji bakterii oraz swoiste przeciwciała; zwiększenie oporności wrodzonej (komórki dendrytyczne i granulocyty) oraz nabytej (wydzielanie IgA skierowanych przeciwko strukturom powierzchniowym bakterii). **Właściwości farmakokinetyczne** Ze względu na specyficzny rodzaj produktu, w którego skład wchodzi liofilizowane lizaty bakteryjne, przeprowadzenie badań farmakokinetycznych nie było możliwe. **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie** Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym przeprowadzono na myszach i szczurach. ISMIGEN podawano zwierzętom doustnie i dootrzewnowo. Nie potwierdzono występowania przypadków śmiertelnych na skutek podania najwyższych stosowanych dawek. W badaniu dotyczącym toksyczności po podawaniu wielokrotnym (110-150 dni) przeprowadzonym na szczurach i psach nie wykazano działania toksycznego produktu leczniczego ISMIGEN, które mogłoby mieć znaczenie kliniczne. Nie stwierdzono makro- i mikroskopowych zmian hematologicznych, hematochemicznych ani anatomopatologicznych. W badaniach z grupą kontrolną dowiedziono, że preparat nie wykazuje szkodliwego wpływu na reprodukcję u szczurów, działania toksycznego na płód, u myszy i królików ani działania szkodliwego na reprodukcję w okresie około i pourodzeniowym u szczurów. **DANE FARMACEUTYCZNE** **Wykaz substancji pomocniczych:** celuloza mikrokrystaliczna, wapnia wodorofosforan dwuwodny, krzemionka koloidalna uwodniona, magnez stearynian, amonowy glicyryzynian, wyciąg ze sproszkowanej mięty. **Niezgodności farmaceutyczne** Niezgodności z innymi substancjami nie są znane. **Okres ważności** 3 lata. **Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu** Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. **Rodzaj i zawartość opakowania** 3 blistry z folii PVC/Aluminium po 10 tabletek, w tekturowym pudełku. **Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości** Brak specjalnej instrukcji. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Lallemand Pharma Europe, Toftebakken 9B, 3460 Birkerød, Dania **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Pozwolenie MZ nr 15581 **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 31.03.2010 r. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp. **DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU** Listopad 2010 r.

Wszystkie działania niepożądane leków należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa, tel. (22) 492-13-01, fax (22) 492-13-09, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu <http://www.urpl.gov.pl/formulndl.asp> lub stronie głównej GSK - [www.gsk.com.pl](http://www.gsk.com.pl)

**ismigen**  
lek immunostymulujący

Data przygotowania/ważności materiału: 08.2014/08.2015  
PL/ISG/0021/14

oddechowych w odróżnieniu od GALT jest w stanie wytworzyć po stymulacji antygenowej swoiste komórki pamięci, co zapobiega ponownej infekcji tym samym patogenem już na drodze wnikania drobnoustroju przez błony śluzowe. [4].

Przeciwciała klasy IgA pełnią funkcje obronne, takie jak:

- działanie bakteriostatyczne
- neutralizacja toksyn bakteryjnych
- opłaszczanie i aglutynacja mikroorganizmów
- zapobieganie adhezji mikroorganizmów do komórek.

Na poziomie pęcherzyków płucnych dominującą rolę odgrywają makrofagi (80-85% komórek wypłukanych z oskrzelików i pęcherzyków), a przeciwciała klasy IgG (pochodzące z układu krwionośnego) dominują nad klasą przeciwciał IgA.

### **Skład i postaci leków immunostymulujących**

Do preparatów immunostymulujących zalicza się szczepionki swoiste, nieswoiste, peptydy i polisacharydy izolowane z grzybów, preparaty grasic, preparaty zawierające alkoksyglicerole lub skaleny uzyskiwane z rekinów, farmakologiczne leki przeciwwirusowe i homeopatyczne.

Szczepionki nieswoiste donosowe, doustne lub iniekcyjne zawierają kombinacje ekstraktów różnych bakterii (najczęściej czynników etiologicznych zakażeń dróg oddechowych). Mechanizm ich działania opiera się na nieswoistym pobudzeniu naturalnych elementów odporności poprzez działanie na błony śluzowe dróg oddechowych lub układu pokarmowego.

Peptydy i polisacharydy izolowane z grzybów działają w wyniku aktywacji układu immunologicznego poprzez betaglukan, oddziałujący na aktywność limfocytów (wzrost ich liczby); wzrasta aktywność fagocytarna komórek żernych. Betaglukan redukuje zachorowania u ok. 50-70% dzieci.

Wśród preparatów roślinnych głównymi elementami wykazującymi działanie immunotropowe są: polisacharydy, glikoproteiny, pektyny oraz związki niskocząsteczkowe, jak np. alkaloidy, polifenole, chinoliny. Wśród najczęściej stosowanych w praktyce warto wymienić: preparaty z jeżówki purpurowej, wąskolistnej lub bladej oraz aloes, bez czarny, żeń-szeń, pestki grejpfruta, rokitnik, owoce Goya, czosnek i wiele innych.

Preparaty grasicze budzą wiele kontrowersji, ich działanie ma polegać na zwiększaniu liczby komórek odpornościowych, przede wszystkim limfocytów.

Leki syntetyczne to np. Inosine-pranobex (praboneks inozyny), który jest lekiem immunostymulującym, aktywującym układ odpornościowy w infekcjach wirusowych i skraccającym ich przebieg.

Preparaty bioregulacyjne – najczęściej stosowane są preparaty o działaniu przeciwzapalnym i immunomodulacyjnym (Lymphomyosot Heel, Eugystol, Traumeel-S, Griupp-Heel).

Działają one detoksykująco, immunomodulacyjnie oraz aktywują komórki układu odpornościowego [5].

Środki immunomodulujące dzielą się na:

- środki stymulujące układ immunologiczny
- immunomodulatory naturalne (np. cytokiny), preparaty ziołowe, bakteryjne i grzybicze
- immunomodulatory syntetyczne (np. levamisol, cymetydyna, isoprinosina)
- immunosupresory (np. cyklosporyna).

Szczepionki immunomodulujące zawierają zabite komórki bakterii, ich fragmenty, liofilizowane lizaty bakterii, rybosomy bakteryjne.

Działanie immunostymulujące polega na pobudzaniu nieswoistej odporności przez:

- wzrost stężenia przeciwciał
- działanie na komórki żerne (wzrost aktywności)
- nasilenie produkcji endogennego interferonu

- zwiększenie produkcji immunoglobulin wydzielniczych (s-IgA)
- pobudzenie limfocytów T.

Szczepionki nieswoiste pobudzają układ jednojądrzastych komórek żernych (dawniej zwany układem siateczkowo-śródbłonkowym), zwiększając właściwości bakteriobójcze surowicy i powodują wzrost poziomu naturalnych przeciwciał. Działanie ich nie jest ograniczone do pojedynczego systemu antygen-receptor, a mnogość antygenów działa jednocześnie adjuwancyjnie. Dodatkowo, poza głównym działaniem nieswoistym na układ immunologiczny człowieka, indukują w pewnym stopniu odpowiedź swoistą na antygeny zawarte w szczepionce.

### HISTORIA IMMUNOBIOTYKÓW

Zakażenia układu oddechowego u dzieci stanowią najczęstszą przyczynę zachorowań w naszej strefie klimatycznej.

Zakażenia nawracające występują u dzieci w wieku 4-6 lat ok. 7-8 razy w ciągu roku. Ta częstotliwość wynika u dzieci z odmiennej niż u dorosłych budowy anatomicznej dróg oddechowych, występowania zanieczyszczenia powietrza oraz w przeważającej mierze z niedojrzałości układu immunologicznego. Znaczący wpływ ma też zwyczaj palenia tytoniu przez opiekunów dzieci. Na dojrzewanie układu immunologicznego i jego prawidłową pracę wpływa kontakt z antygenami bakterii fizjologicznie zasiedlającymi układ pokarmowy. Na ten proces negatywnie wpływa stosowanie antybiotykoterapii, w szczególności gdy nie ma ona uzasadnienia klinicznego, np. w infekcjach wirusowych. Antybiotykoterapia jest także przyczyną nawrotowych zakażeń układu oddechowego u dzieci i młodzieży. Alternatywną metodą zwalczania nawracających zakażeń układu oddechowego jest stosowanie leków immunostymulujących [ 6,7,8].

Immunostymulacja jest metodą pobudzającą i wzmacniającą odporność organizmu na infekcje o różnej etiologii. Immunostymulatorami mogą być substancje naturalne i środki farmakologiczne. Mogą być one stosowane podskórnie, przezskórnie, donosowo, doustnie, podjęzykowo i wziewnie. Zastosowanie preparatów immunostymulujących otrzymanych z bakterii datuje się na początki lat 70. XX w.

Prekursorem leczenia z zastosowaniem szczepionek bakteryjnych był Brytyjczyk, lekarz wojskowy A. E. Wright. W roku 1901 zastosował w leczeniu czyrączności szczepionkę z *Staphylococcus aureus* pochodzącego z czyraka pacjenta (autoszczepionka).

Metoda ta znalazła następnie zastosowanie w przewlekłych lub nawracających zakażeniach bakteryjnych pęcherza moczowego, kości, a głównie zapaleniach górnych dróg oddechowych [9,10]. Tylko w Stanach Zjednoczonych w pierwszej połowie XX w. (lata 1915-1950) zarejestrowano kilkanaście takich szczepionek, w tym przeciwko astmie.

Preparaty dostępne w Polsce, zawierające antygeny bakteryjne, przeznaczone do immunostymulacji i zapobiegania wystąpieniu i/lub łagodzenia ciężkości zakażenia dróg oddechowych przedstawiono w tabeli 1.

---

### Zastosowanie immunobiotyków

---

W profilaktyce i leczeniu infekcyjnych schorzeń układu oddechowego spośród nieswoistych szczepionek bakteryjnych najczęściej stosowane są preparaty: Ismigen, Broncho-Vaxom, Luivac, Ribomunyl oraz Polivaccinum. Prace oryginalne, a także metaanalizy oceniające ich skuteczność, występowanie ewentualnych działań ubocznych oraz inne obserwacje były wielokrotnie publikowane na łamach czasopism naukowych. Wszystkie przedstawione wyniki badań wykazały ich wysoką skuteczność, wyrażaną w postaci zmniej-

Tabela 1

## Preparaty zawierające antygeny bakteryjne (dostępne w Polsce)

Nazwa preparatu	Postać leku	Wskazania	Składnik bakteryjny	Droga podania	Uwagi	Klasyfikacja ATC*
<b>Ribomunyl®</b>	Tabletki, granulaty do sporządzania roztworu doustnego	Zapobieganie nawracającym infekcjom górnych dróg oddechowych oraz infekcjom oskrzelowo-płucnym u dzieci powyżej 3. rz. i dorosłych.	Rybosomy (ybosomalny RNA) <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> oraz proteoglikany (frakcja błonowa) <i>K. pneumoniae</i>	Doustnie	Złożony schemat terapii określony przez producenta, wynoszący ok. 6 miesięcy.	R 07 AX
<b>Broncho-Vaxom®</b>	Kapsułki	Zapobieganie nawracającym zakażeniom dróg oddechowych. Leczenie wspomagające ostre zakażeń dróg oddechowych.	Liofilizowany lisat bakterii: <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. ozaenae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> i <i>S. viridans</i> .	Doustnie	W zapobieganiu nawracającym zakażeniom DO terapia trwa 3 miesiące. W leczeniu wspomagającym ostre zakażeń DO terapia trwa do ustąpienia objawów; nie krócej niż przez 10 dni. Wskazane jest podawanie preparatu jednocześnie z rozpoczęciem antybiotykoterapii.	J 07 AX, R 07 AX
<b>Ismigen</b>	Tabletki podjęzykowe	Leczenie ostre, podostre nawracających lub przewlekłych zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych. Profilaktyka zakażeń nawracających.	Lizat bakterii: <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. viridans</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. ozaenae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. catarrhalis</i> (aktualna nazwa bakterii <i>Moraxella catarrhalis</i> ), <i>S. pneumoniae</i> .	Doustnie	W stanach ostre stosuje się do czasu ustąpienia objawów, nie krócej niż 10 dni. W pozostałych zastosowaniach 10 kolejnych dni w miesiącu przez okres 3 miesięcy.	J 07 AX
<b>Polyvaccinum mite</b>	Zawiesina do nosa	Nawracające niżyt górnych dróg oddechowych. Szczepionkę stosuje się profilaktycznie i leczniczo u dzieci i dorosłych.	Inaktywowane komórki bakterii: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pseudodiphtheriticum</i> , <i>M. catarrhalis</i> .	Donosowo	Złożony schemat terapii określony przez producenta, z uwzględnieniem por roku, czas trwania terapii min. 2 lata.	J 07 AX
<b>Polyvaccinum submite</b>	Zawiesina do wstrzykiwań	Profilaktyka, leczenie, leczenie wspomagające – 3 schematy leczenia: a) leczniczo i profilaktycznie u dzieci i dorosłych w przypadkach: długotrwałych, chronicznych i nawracających stanów zapalnych, gromy i dolnych dróg oddechowych, b) leczniczo u dorosłych w przypadkach: chronicznych i nawracających nerwoboli: nerwu trójdzielnego i potylicznego, rwy kulszowej, zapalenia spłotu barkowego i nerwoboli międzybrownych, c) leczenie wspomagające u dorosłych w przypadkach chronicznych: zapalenia pęcherza moczowego, pochwy, przydatków i błony śluzowej macicy.	Inaktywowane komórki bakterii: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pseudodiphtheriticum</i> , <i>M. catarrhalis</i> .	Domięśniowo lub podskórnie	Schematy terapii bardzo złożone, określone przez producenta dla profilaktyki i terapii. Z uwzględnieniem por roku oraz wieku, czas trwania terapii min. 2 lata.	J 07 AX
<b>Pseudovac</b>	Roztwór do wstrzykiwań	Profilaktyka zakażeń, stany zagrożenia infekcją i posocznicą wywołaną przez <i>P. aeruginosa</i> (głównie pacjenci z rozległymi oparzeniami). Leczenie, w zakażeniach wywołanych przez <i>P. aeruginosa</i> , w celu zmniejszenia swoistej odporności i zmniejszenia ryzyka wystąpienia bakteriemii i posocznicy.	Antygeny <i>P. aeruginosa</i> – 7 immunotypów.	Domięśniowo	Podaje się wzrastające objętości preparatu w ciągu kolejnych 10 dni.	J 07 AX
<b>Luivac®</b>	Tabletki	Nawracające zakażenia dróg oddechowych.	Lizat bakterii: <i>S. aureus</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	Doustnie	2 cykle po 28 dni z 28-dniową przerwą. Sumarycznie leczenie trwa 7 tygodni.	J 07 AX



szenia liczby incydentów infekcji górnych dróg oddechowych bądź skrócenia czasu występowania objawów chorobowych. Większość przedstawianych danych dotyczy preparatów zawierających lizat oraz antygeny następujących bakterii: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes* i *S. viridans*. Poniżej zostały zaprezentowane trzy prace opisujące wyniki ich stosowania u dzieci.

W podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją przeprowadzonym na grupie dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 19 lat, otrzymujących (dojelitowo) preparat immunostymulujący przez okres 90 dni, wykazano jego wysoką skuteczność w profilaktyce zakażeń układu oddechowego. Spośród 116 osób objętych badaniem preparat otrzymywało 61 osób, natomiast 55 otrzymywało placebo. Okres obserwacji obejmował czas przyjmowania preparatu, a także kolejne 90 dni po zakończeniu terapii. W trakcie 180 dni obserwacji stwierdzono brak infekcji górnych dróg oddechowych u 39,5% osób z grupy badanej i tylko u 16,5% z grupy placebo ( $p < 0,01$ ). Różnice te były jeszcze bardziej wyraźne w podgrupie obejmującej dzieci 6-letnie i młodsze, i wynosiły odpowiednio 34% i 3,5%. Autorzy badania odnotowali także, iż w grupie otrzymującej preparat konieczność stosowania antybiotykoterapii w przypadku infekcji zmniejszyła się o 20,5%. W trakcie badania nie stwierdzono występowania działań niepożądanych preparatu ani wpływu na wyniki badań laboratoryjnych [12].

Skuteczność immunostymulacyjnych właściwości lizatu bakterii w zapobieganiu nawracającego zapalenia migdałków podniebiennych została opisana przez Bitar i Saade [13]. Retrospektywne badania kohortowe (obserwacja 5-letnia) obejmowały 177 dzieci (w wieku 1-15 lat) z rozpoznaniem nawrotowego ostrego zapalenia migdałków. Szczepionkę bakteryjną (dojelitowo) jako leczenie wstępne otrzymało 131 dzieci (74%). Ocenę odpowiedzi na leczenie określono jako

zmniejszenie liczby nawrotów ostrego zapalenia migdałków po 3 miesiącach terapii. Za odpowiedź „całkowitą” uznano spadek częstotliwości epizodów ostrego zapalenia migdałków  $> 50\%$ , „częściową”  $\leq 50\%$ , „brak” gdy liczba epizodów pozostała na dotychczasowym poziomie lub uległa zwiększeniu. Po zastosowaniu preparatu u 99 osób (75,6%) w obserwacji krótkoterminowej odnotowano poprawę stanu klinicznego. Następnie poddano tę grupę dalszej obserwacji długoterminowej (średnio 9, min. 0, maks. 45 miesięcy); IQR (grupa z całkowitą poprawą (51,2%) 3-27 miesięcy, IQR (grupa z częściową poprawą (24,4%) 3-12 miesięcy. U pacjentów, którzy w obserwacji krótkoterminowej wykazali całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono brak potrzeby wykonywania tonsillektomii, natomiast w grupie z częściową poprawą 34,4% osób wymagało tonsillektomii w okresie od miesiąca do roku od zakończenia leczenia.

Badania włoskich lekarzy Rosaschino i Cattaneo [14] zostały przeprowadzone na grupie 89 dzieci w wieku od 10 miesięcy do 16 lat. Badania miały na celu ocenę skuteczności występowania efektów niepożądanych oraz stosowania się do zaleceń systematycznego przyjmowania leku. Preparat otrzymywało 65 dzieci, natomiast grupę kontrolną stanowiły 24 osoby. Spośród uczestniczących badanie ukończyło, odpowiednio, 62 i 23 pacjentów. Lizat bakterii (w postaci tabletek podjęzykowych) podawano raz dziennie przez okres 10 dni, w kolejnych 3 miesiącach jesieni. Przeprowadzono badania w punktach T0-T3 obejmujących: rozpoczęcie badania, 2, 3, 9 miesięcy od zakończenia badania. Oprócz oceny częstotliwości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych, oceniano także parametry biochemiczne i immunologiczne we krwi, występowanie powierzchniowych stanów zapalnych oraz indeks nefro-, hepato- i hematotoksyczności. Wykazano istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) spadek epizodów zakażeń górnych dróg oddechowych w obrębie

grupy otrzymującej Ismigen w odniesieniu do okresu zimowego poprzedniego roku, wynoszący odpowiednio 7,84 i 4,78. Znamienne różnice w liczbie zakażeń górnych dróg oddechowych odnotowano także w odniesieniu do grupy kontrolnej. Liczba epizodów infekcji wyniosła w grupie poddanej interwencji 4,78 w porównaniu do 6,78 w grupie kontrolnej. W przypadku dzieci niepoddanych interwencji nie stwierdzono różnic w liczbie epizodów zakażeń górnych dróg oddechowych w stosunku do roku poprzedniego. Jedynie w grupie poddanej interwencji odnotowano wzrost liczby limfocytów B ( $p < 0,05$ ). W trakcie badań nie stwierdzono występowania działań ubocznych. Wyniki badań toksyczności pozostawały w granicach wartości referencyjnych, potwierdzając wysoką tolerancję i bezpieczeństwo preparatu. Wyniki pozostałych analiz (głównie immunologicznych) autorzy zawarli w kolejnych opracowaniach. Podsumowując badania, Rosaschino i Cattaneo wykazały wysoką skuteczność tabletek podjęzykowych zawierających lizat bakterii w zapobieganiu zakażeniom górnych dróg oddechowych u dzieci.

Na temat preparatu Ismigen zostało wydane opracowanie monograficzne „Ismigen lek immunostymulacyjny – Nowoczesny wymiar stymulacji odporności” [15]. W jego 3. części „Lizaty bakteryjne a Ismigen” zawarto w formie krótkich artykułów poglądowych, bogato ilustrowanych różnymi wykresami i diagramami, informacje dotyczące m.in.: lizatów bakteryjnych, mechanizmu działania drobnoustrojów oraz metod wykorzystywanych przy ich produkcji. W części 4. „Tabletki Ismigen” zamieszczono przegląd piśmiennictwa oraz informacje dotyczące m.in. składu bakteryjnego preparatu, mechanizmu działania oraz dane immunologiczne. W opracowaniu znajduje się także przegląd piśmiennictwa w zakresie danych klinicznych stosowania preparatu Ismigen w przebiegu zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, jak też w zastrzeżeniu POChP oraz

u pacjentów chorych na gruźlicę. Zgromadzono tu również informacje dotyczące badań klinicznych w populacji pediatrycznej i przedstawiono zalety stosowania tabletek Ismigen.

## Podsumowanie

Drogi oddechowe są stale narażone na niekorzystne działanie biotycznych i abiotycznych czynników środowiskowych. Dzięki ścisłej współpracy swoistych oraz nieswoistych mechanizmów odporności możliwa jest skuteczna ochrona przed rozwojem zakażenia zarówno na etapie wnikania patogenów do organizmu, jak i po dostaniu się do tkanek. Zapobieganiu rozwojowi także jego nawrotom można przeciwdziałać stosując preparaty immunomodulujące, do których należą m.in. szczepionki swoiste i nieswoiste.

Szczepionki nieswoiste zawierają kombinacje ekstraktów różnych bakterii (najczęściej czynników etiologicznych zakażeń dróg oddechowych). Pobudzają one układ jednojądrzastych komórek żernych, zwiększają właściwości bakteriobójcze surowicy i powodują wzrost poziomu naturalnych przeciwciał. Wyniki badań naukowych wskazują na ich wysoką skuteczność, minimalne lub brak występowania działań niepożądanych oraz dobrą tolerancję przez pacjentów.

## Piśmiennictwo:

1. Thompson M.R., Kamiński J.J., Kurt-Jones E.A. i wsp. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infections. *Viruses* 2011; 3(6): 920-940.
2. Globinska A., Kowalski M.L. Naturalna odpowiedź immunologiczna na wirusy oddechowe – wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. *Alergia Astma Immunologia* 2012; 17(2): 66-76.
3. Choroby zakaźne i pasożytnicze. *Gianciara J. (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012, s. 35.*
4. *Immunologia*. Gołąb J., Jakóbski M. i wsp [red.]. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007.
5. Masahi K. N. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilities. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22:1083-1091.
6. Pirofski L., Casadevall A. Immunomodulators as an antimicrobial tool. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9:489-495.
7. Feleszko W., Ruszczyński M., Zalewski B. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Pediatr Respir Rev* 2014; 15:200-206.
8. Ptasinska I. Sposoby immunomodulacji u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych. *Medycyna Praktyczna Pediatra* 2013; 4: 121-126.
9. Halasa M., Halasa J. Szczepionki bakteryjne w zapobieganiu infekcyjnym zastrzeżeniom astmy – algicje historyczne. *Alergia Astma Immunol* 2012; 17(1): 22-26.
10. Chylak J. Autovaccines as protection against successive acute pharyngitis and tonsillitis in children. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 2000; 6:25-31.
11. [www.pharmindex.pl](http://www.pharmindex.pl)
12. Paupe J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for Upper respiratory infections. *Respiration* 1991; 58(3-4): 150-154.
13. Bitar M., Saade R. The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 670-673.
14. Rosaschino F., Cattaneo L. Strategies for compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates (PMBL). *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004; 75:171-178.
15. Ismigen lek immunostymulacyjny – Nowoczesny wymiar stymulacji odporności. *Monografia*. Lallemand Pharma.

dr n. med. Robert Kuthan  
rkuthan@yahoo.com