

Aktuální trendy ve využití bakteriálních lyzátů

Zuzana Humlová

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Bakteriální lyzáty nespecificky stimulují celkovou imunitu organismu. Působí na nespecifické obranné mechanismy, což vede ke zvýšení IgA na sliznicích, fagocytární aktivitě a produkci interferonu gama. Mohou také stimulovat tvorbu specifických protilátek proti bakteriálním antigenům, které tvoří přípravek. V mnoha klinických studiích bylo prokázáno, že perorální bakteriální lyzáty snižují četnost opakovaných respiračních infekcí u dětí i dospělých a snižují potřebu podávání antibiotik.

Klíčová slova: bakteriální lyzát, nespecifická imunita, specifická imunita.

Current trends in the use of bacterial lysates

Bacterial lysates stimulate the general immunity of the body in a non-specific way. They act on non-specific defense mechanisms, leading to an increase IgA in mucous membranes, phagocytic activity and interferon gamma production. They can also stimulate the production of specific antibodies against the bacterial antigens that make up the preparation. In many clinical trials, oral bacterial lysates have been shown to decrease the risk of recurrent respiratory infections in children and adults and reduce the need for antibiotics.

Key words: bacterial lysates, non-specific immunity, specific immunity.

Úvod

Bakteriální lyzáty (BL) jsou imunomodulační přípravky, které jsou připraveny z usmrcených a různě opracovaných bakteriálních těl nebo některých jejich částí (bakteriální stěny, orgány). BL interagují s dendritickými buňkami (1) ve sliznicích horních cest dýchacích a gastrointestinálního traktu prostřednictvím Toll-like receptorů (TLR). Tato interakce vede k rozvoji vrozené imunitní odpovědi, uvolňování cytokinů, které stimulují zrání monocytů a NK buněk a podporují migraci polymorfonukleárních leukocytů. Kromě toho ovlivňují adaptivní imunitní systém tím, že stimulují tvorbu specifických protilátek proti podávaným bakteriálním antigenům. Význam BL zahrnuje nejen protizánětlivý účinek na lokální infekce, ale také obnovení rovnováhy Th1/Th2, jak bylo prokázáno především na zvířecích modelech. Snižují hladiny

cytokinů souvisejících s Th2 odpovědí (IL-4, IL-13) a zvyšují hladiny cytokinů souvisejících s Th1 odpovědí (IFN- γ). BL nejčastěji obsahují antigeny patogenů těchto tělesných systémů, které chceme léčbou ovlivnit – u močových cest jsou to především kmeny *Escherichia coli*, u kvasinkových infekcí kmeny *Candida albicans*, u kožních infekcí *Staphylococcus aureus* a *Propionibacterium acnes* a podobně u dýchacích cest, mezi ně patří *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* a *Klebsiella ozaenae*. Přípravky se získávají pomocí mechanické nebo chemické lyzy. Může být použito různých způsobů usmrcení a destrukce mikroorganismů (mechanické rozdrcení, opakované zmrazení a zahřátí, chemická destrukce, enzymatická fermentace). V jednotlivých přípravcích pak

může být různé váhové množství bakteriálního materiálu. BL lze podávat perorálně, intranazálně a sublingválně (2).

Mechanismus účinku bakteriálních lyzátů

BL stimulují imunitní odpověď prostřednictvím mnoha cest. Aktivují dendritické buňky (DC) prostřednictvím TLR2/6 a TLR9. Zralé DC produkují cytokiny, které stimulují Th1 lymfocyty, makrofágy a NK buňky. Dále podporují diferenciaci CD4⁺ lymfocytů na subtypy Th1 a Treg a aktivují B lymfocyty k sekreci IgA a IgG1. Ve svém důsledku by mohly imunomodulační přípravky poskytovat přímou ochranu tím, že by posilovaly přirozenou obranyschopnost a snižovaly zánět dýchacích cest vyvolaný infekcemi a alergeny (3). Nepřímá ochrana by mohla vyplývat ze změn normální nazofaryngeální flóry (4). To

souvisí se snížením nosičství, rezistence vůči antibiotikům a šíření na sourozence, zesílenou odpovědí proti virové infekci nebo koinfekci (4). Podání BL per os vede ke stimulaci střevního imunitního kompartmentu a jeho aktivity přispívá prostřednictvím migrace buněk imunitního systému a informačních molekul k ovlivnění dalších kompartmentů, jako jsou dýchací nebo močové cesty.

Bakteriální lyzáty u respiračních onemocnění

Recidivující respirační infekce představují značný problém jak u dospělých, tak dětských pacientů. BL představují samostatnou kategorii léčivých přípravků pro použití v prevenci opakovaných infekcí horních a dolních cest dýchacích. Děti jsou infekcemi zvláště ohroženy, protože k úplné zralosti imunitního systému dochází přibližně ve věku 12 let. Před tímto věkem není nezralý imunitní systém schopen zajistit účinnou bariéru proti bakteriálním patogenům. Nejvyšší výskyt onemocnění souvisejících s nedostatečným počtem a funkcí imunokompetentních buněk je pozorován ve vývojovém věku, kdy obranné mechanismy ještě nedosáhly plné zralosti a diferenciaci, a ve vyšším věku, kdy jsou již z velké části vyčerpány. Riziko infekcí u dětí je také způsobeno faktory prostředí, a to v důsledku možné expozice v jeslích, mateřských školách a školách.

Hlavní příčinou akutních infekcí dýchacích cest jsou viry; tyto potíže jsou však často nesprávně diagnostikovány jako bakteriální infekce a zbytečně léčeny antibiotiky; v důsledku toho je nezralý imunitní systém malého pacienta navíc ohrožen. Infekce dýchacího systému vznikají v důsledku nerovnováhy mezi průnikem pato-

genů a současnou účinností specifických a nespecifických obranných mechanismů.

Předpokládá se, že opakované infekce dýchacích cest jsou také způsobeny změnami životního prostředí, které spočívají ve zvýšeném znečištění ovzduší (smog) a pasivním kouřením. Chemické a fyzikální znečištění vdechovaného vzduchu narušuje strukturu sliznic v dýchacích cestách, což usnadňuje hlubší průnik patogenů a rozvoj zánětu.

V důsledku rozsáhlého používání antibiotik, zejména v ambulantním prostředí, kde bývá předepisována bez předchozích testů citlivosti a především v nesprávných dávkách a délce léčby, se výrazně snížila účinnost antibiotické léčby a řada bakteriálních kmenů si na tato léčiva vyvinula rezistenci. Antibiotika mohou mít imunodepresivní účinek v důsledku přímé interakce s imunokompetentními buňkami nebo výrazným snížením expozice jednotlivých prvků imunitního systému určitým mikrobiálním strukturám, což vede ke snížené stimulaci těmito strukturami, inhibici imunitní odpovědi a opožděnému dozrávání imunitního systému. Antibiotika nepříznivě ovlivňují fyziologickou, nepatogenní bakteriální flóru, která hraje důležitou roli v inhibici zánětu prostřednictvím interferenčních mechanismů (bakteriální interference popisuje vliv určité skupiny bakterií na růst a množení jiné skupiny). Účinnost antibakteriální léčby je krátkodobá a nelze zabránit recidivě.

Za účelem snížení výskytu infekcí dýchacích cest u dospělých a zejména u dětských pacientů, jejichž imunitní systém není plně vyvinut, by měla být zvážena profylaxe a imunomodulační léčba přípravky bakteriálního původu, které podporují boj systému s opakovanými infekcemi (5). Bylo prokázáno, že podání polyvalentních bakteriálních lyzátů má vliv na snížení četnosti

akutních exacerbací respiračních infekcí u pacientů s recidivujícími infekcemi dýchacích cest, chronickou bronchitidou, chronickou obstrukční plicní nemocí nebo tuberkulózou (2).

BL v lékárně najdeme jak v podobě léčivých přípravků **vázaných na recept** (Tab. 1), tak jako **doplňky stravy** (Tab. 2).

K léčivům **vázaným na recept** patří Luivac®, Broncho-Vaxom pro Adultis® a Broncho-Vaxom pro Infantibus®. Tyto přípravky se liší zastoupením jednotlivých bakteriálních antigenů.

Doplňky stravy zahrnují GS Imunostim®, Imudon Neo®, Imudon Neo plus Zinek®, Olimunovac® a Lyzodol®.

GS Imunostim® obsahuje 50 mg směsi bakteriálních lyzátů (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*) a 10 mg vitamínu C. Přípravek je dodáván ve formě pastilek s mentolovou chutí, které se rozpouštějí v ústech. Dávkování 3x denně jedna pastilka. Při dodržení doporučeného dávkování je ve dvou cyklech po deseti dnech využívána kompletní kúra na posílení imunity. Indikace je obdobná jako u všech bakteriálních imunomodulátorů. Klinická účinnost: účinnost byla ověřena studií, která byla provedena v roce 2005 na 3. lékařské fakultě UK ve spolupráci se Státním zdravotním ústavem v Praze. Studie prokázala snížení nemocnosti o 53 % při preventivním podávání přípravku GS Imunostim a u 90 % pacientů, kteří využívali kompletní kúru 60 tablet, zkrácení doby léčby o 21 % a lehčí průběh onemocnění (6).

Imudon Neo plus Zinek® je bakteriální lyzát připravený speciální technologií z nejčastějších původců onemocnění dutiny ústní, hrdla a dýchacích cest. Účinné látky zahrnují antigeny *Streptococcus pyogenes* skupiny A 7 mg, vitamín C 6 mg, *Propionibacterium*

Tab. 1. LP vázané na recept

Název LP	Složení	Obsah	Dávkování
Luivac®	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Tablety obsahující lyzáty minim. 10 ⁹ bakteriálních těl jednotlivých druhů Celkem 3 mg	Stejná dávka pro děti i dospělé 1 tableta denně ráno na lačno ve 28denních kúrách s 28denními pauzami.
Broncho-Vaxom pro Adultis®	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella ozaenae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Tobolky obsahující lyzáty minimálně 10 ⁹ bakteriálních těl jednotlivých druhů Celkem 7 mg (tob. pro dospělé) Celkem 3,5 mg (tob. pro děti)	30denní kúra s následnou 3týdenní pauzou. 1 tob. ráno nalačno.
Broncho-Vaxom pro Infantibus®	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Neisseria catarrhalis</i>		

Tab. 2. Doplnky stravy

Název přípravku	Složení	Obsah	Dávkování
GS Imunostim®	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>	Směs lyzátů jako pastilky k rozpuštění v ústech 50 mg 10 mg vitamínu C	3x denně po 10 dnů rozpustit v ústech, 2 týdny pauza, pak další 10denní kúra
Imudon Neo plus Zinek®	<i>Streptococcus pyogenes</i> skupiny A <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Candida albicans</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactobacillus lactis</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus sanguinis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 tableta obsahuje 45 mg lyofilizátu inaktivovaných mikroorganismů, s obsahem vitamínu C 6 mg Zinek 0,75 mg	Dětem od 6 let, mladistvým a dospělým se doporučuje užívat 1 tableta 3x denně po dobu 6 dnů. Sedmý den se užívá 1 tableta 2x denně. Tablety se nechají volně rozpustit v ústech. Po dobu zhruba 1 hodiny po užití tablety se nedoporučuje vyplach úst. Přípravek není určen k dlouhodobému užívání.
Olimunovac Neo®	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	Lyzát ve formě kapslí 9 mg Vit. C 12 mg	Ráno na lačno 1 kapsle 5 dnů, pak 5 dnů pauza – opakovat 4x, následně 1x měsíčně 5denní kúra.
Lyzodol®	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Lelliottia amnigena</i> (dříve <i>Enterobacter amnigenus</i>)	Jedna tableta obsahuje 4 mg aktivních látek z inaktivovaných mikroorganismů	Určen pro dospělé a děti od tří let. 1 tableta třikrát denně rozpustit v ústech (trvá několik sekund). Po užití nejíst a nepít alespoň 30 minut.

acnes 5 mg. Vitamin C přispívá k normální tvorbě kolagenu pro normální funkci dásní, zubů, k normálnímu energetickému metabolismu, k normální funkci imunitního systému, k ochraně buněk před oxidačním stresem a ke zmírnění únavy a vyčerpání. Zinek přispívá k ochraně buněk před oxidačním stresem, normálnímu metabolismu kyselin a zásad, sacharidů, syntéze DNA, plodnosti a reprodukci.

Olimunovac Neo® je směs bakteriálních lyzátů *Klebsiella pneumoniae* 3,0 mg, *Staphylococcus aureus* 3,0 mg a *Propionibacterium acnes* 3,0 mg. Navíc obsahuje vitamin C 12 mg (7).

Lyzodol® patří mezi doplňky stravy v oblasti moderních imunomodulantů ve formě lyofilizovaných tablet, které se na jazyku okamžitě rozpouští (několik sekund). Jedna tableta obsahuje 4 mg aktivních látek z inaktivovaných mikroorganismů: *Klebsiella pneumoniae* 1,0 mg, *Staphylococcus aureus* 1,0 mg, *Propionibacterium acnes* 1,0 mg, *Lelliottia amnigena* 1,0 mg (dříve *Enterobacter amnigenus*). Užívá se jedna tableta třikrát denně, po dobu 30 minut po užití je doporučováno nejíst a nepít. Je určený pro dospělé a děti od tří let. Předchůdce nového Lyzodolu obsahoval lyzáty pouze ze tří komponent, inovace spočívá v lýze poslední bakteriální složky (*Propionibacterium acnes*, u kterého je potvrzován významný imunomodulační efekt) (8).

Močové infekce

Infekce močových cest (IMC) představují celosvětově závažný zdravotní problém, ročně je hlášeno více než 150 milionů případů (9). Nejčastějšími původci jsou gramnegativní bakterie, především kmeny patřící k uropatogenní *E. coli* (UPEC). V poslední době se však objevily kmeny multirezistentní k antibiotikům, což ztěžuje léčbu a kontrolu těchto infekcí. WHO proto zařadila *E. coli* na seznam patogenů, kterým je třeba věnovat zvláštní pozornost, a to kvůli jejich profilu multiple drug resistance (MDR) a obtížím, které to představuje pro léčbu a kontrolu onemocnění, jež tyto bakterie vyvolávají. Podpořila také vývoj alternativních terapií pro léčbu těchto onemocnění. Navíc je známo, že perzistující IMC jsou časté a onemocnění se ve většině případů opakuje. Mezi další běžné uropatogeny patří *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus* a *Enterococci faecalis* a *faecium*. Všechny tyto uropatogeny exprimují faktory virulence, které napomáhají adhezii (např. pily, adheziny), uvolňování živin (toxiny), vyhýbání se imunitě (pouzdro atd.) a získávání železa (aerobaktin atd.). Kmeny UPEC exprimují variabilní soubor faktorů virulence na obranu před buňkami imunitního systému. K těmto faktorům patří faktory umožňující adhezenci (fimbrie), invazi a opětovnou obranu imunitních buněk, pohyb a migraci močovými cestami (bičinky), příjem živin (receptory železa) a vyhýbání se imunitnímu systému (pouzdro). UPEC čelí

obraně močových cest a jsou schopny vyhnout se neutrofilům tím, že vytvářejí biofilmy. Biofilmy napomáhají proliferaci a kolonizaci močové trubice a močového měchýře tím, že obětují vnější buňky, aby ochránily vnitřní struktury biofilmu. Intracelulárně se UPEC mohou vyhnout likvidaci zprostředkovanému TLR4, manipulovat s lysozomy, aby oslabily jejich degradační schopnost, a zůstat v membráně autofagozomu, aby se vyhnuly fagocytóze. Šíře faktorů virulence nalezených u kmenů UPEC je odlišuje od některých komenzálních kmenů vyskytujících se ve střevě. Klíčovým determinantem virulence UPEC je gen Ubil, který je nezbytný pro expresi pili typu 1, tvorbu biofilmu a patogenezí.

V případech přetrvávajících recidiv IMC jsou k dispozici terapeutická schémata podávání ATB a neantibiotické postupy, které kromě režimových postupů, fytotherapie, probiotik, D-manózy zahrnují i BL (10).

K léčivým přípravkům **vázaným na recept** patří Uro-Vaxom®.

Uro-Vaxom® se používá zejména u recidivujících IMC, kde se jako patogen uplatňuje *E. coli*. Další možností je podpůrná léčba u akutních IMC. Jedna tobolka obsahuje 6 mg lyzátu *E. coli*. U preventivního podávání se doporučuje jedna tobolka denně ráno na lačno po dobu tří měsíců. U podpůrné léčby akutních IMC se podává jako přídatná léčba při obvyklé antibakteriální terapii, až do vymizení příznaků, ale nejméně 10 dní.

Doplňky stravy

Urivac® obsahuje lyzát z bakterií *Propionibacterium acnes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*. Dávkování Urivacu je obvykle 1 tobolek denně 10 dnů, 20 dní vynechat, 1 tobolek denně 10 dní, 20 dní vynechat, 1 tobolek denně 10 dní. Po ukončení základního cyklu 2 měsíce pauza. Poté lze znovu celý cyklus zopakovat (11).

Nefrovaxim® je bakteriální lyzát připravený z bakterií *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*. Kromě toho obsahuje i betaglukan. Obvyklé dávkování je 1 tobolek denně nalačno 10 dnů, 20 dní vynechat, 1 tobolek denně 10 dní, 20 dní vynechat, 1 tobolek denně 10 dní. Po ukončení základního cyklu 2 měsíce pauza. Poté lze znovu celý cyklus zopakovat. Není určen pro děti do 3 let, těhotné a kojící ženy.

Uroval manóza AKUT+® obsahuje jednak extrakt z kanadské brusinky, D-manózu, jednak lyzát *E. coli*. Obvyklé dávkování je 1–2 tablety denně.

Infekce v gynekologické oblasti

Vaginální imunitní systém (VIS) je první obranou proti antigenům rozpoznávaným jako cizí. Látky schopné lokálně aktivovat VIS by mohly být vhodnou strategií pro léčbu vulvo-vaginálních infekcí (VVI) způsobených změnami vaginálního ekosystému, jako je bakteriální vaginóza (BV), vulvo-vaginální kandidóza (CA) a smíšená vaginitida (MV) (12).

Z přípravků, které jsou dostupné, lze využít doplněk stravy **Candivac®**, což je BL připravený z *Candida albicans*, *Candida crusei*, *Candida glabrata*, *Propionibacterium acnes*. Užívá se 1 kapsle ráno na lačno 10 dnů, pak 20 dní vynechat a opět užívat 1 kapsli denně po dobu 10 dní, vynechat 20 dní a cyklus ukončit užíváním 1 tobolek denně zase po dobu 10 dní. Cyklus užívání přípravku lze opakovat po 20denní přestávce. Využití Candivacu u žen s rekurentní vulvovaginální kandidózou sledovala multicentrická observační studie. Ve studii bylo sledováno 75 žen (věk 18–45 let), u kterých byly v posledních 12 měsících minimálně 4 potvrzené epizody mykotické vulvovaginitidy. Podána byla 6měsíční léčba Candivacem. Bylo provedeno sledování

počtu recidiv, mykologická kultivace, laktobacilární grading, vyhodnocení počet leukocytů v zorném poli v nativním nátěru a vyhodnocení TTS (celkové symptomové skóre – výtok, svědění, pálení – 0, mírné, silné, velmi silné). Došlo ke statisticky významnému poklesu TTS (0,7 oproti vstupnímu 2,4) již po 6 měsících a příznivý trend přetrvával v 9. měsíci (TTS 0,9) i po 12 měsících (TTS 1,4). Došlo i k poklesu kolonizace pochvy kvasinkami (z 56 % na 37 % po 6měsíční léčbě) a ke zlepšení abnormálního mikroskopického nálezu (ze 40 % na 25 %) (13).

Doplněk stravy **FemiVaxinum Neo®** obsahuje unikátní kombinaci kvasinkového (kandidového) a bakteriálního lyzátu. Jedno balení obsahuje tříměsíční kúru. Doporučení dávkování je nalačno 1 tobolek denně. Užívá se 10 dnů, poté 20 dní vynechat a opět 1 tobolek denně po dobu 10 dní, následně 20 dní opět vynechat a poté užívat 1 tobolek denně po dobu deseti dní. Po ukončení tohoto základního cyklu používání přípravku je vhodné s užíváním přípravku pokračovat po 2měsíční přestávce. Jedna tobolek obsahuje 5 mg aktivních substancí připravených z purifikovaných mikronizovaných lyzátů z inak-

INZERCE

tivovaných mikroorganismů: *Candida albicans* 1,5 mg, *Candida glabrata* 0,8 mg, *Candida crusei* 0,2 mg, *Candida tropicalis* 0,2 mg, *Gardnerella vaginalis* 0,2 mg, *Propionibacterium acnes* 2,1 mg. Kromě lyzátů přípravek obsahuje i dohromady.

Lysgyn® je doplněk stravy obsahující kombinaci inaktivovaných mikrobiálních lyzátů z mikroorganismů, které jsou nejčastějšími původci vaginálních zánětů a zánětů močových cest. Jedna tableta obsahuje celkem 40 mg mikrobiálních lyzátů vyrobených z inaktivovaných mikroorganismů *Candida albicans* 10 mg, *Candida glabrata* 10 mg, *Candida crusei* 10 mg, *Escherichia coli* 10 mg, dále prebiotikum inulin, D-manosu 80 mg, vitamin C 20 mg, probiotikum *Lactobacillus acidophilus*. Je doporučován pro muže a ženy a optimální je užívání u intimních partnerů současně. Doporučená doba užívání je 30 dní 1 tabletu denně ráno po jídle. Tablety se nechají rozpustit v ústech díky speciálním vlastnostem, a proto se nepolykají ani není vhodné je rozkousat. Následuje 30denní pauza.

Využití bakteriálních lyzátů v dermatologii

Jako primární prevence atopické dermatitidy se zkoušely různé intervence, jako je vyhýbání se potravinovým alergenům, prodloužené kojení a podávání pro- a/nebo prebiotik. Nejnovější údaje naznačují, že prevence kožního ekzému je u podskupiny dětí možná podáváním bakteriálních lyzátů v raném věku. Intervenční studie u 606 kojenců s rizikem atopie prokázala snížení výskytu atopické dermatitidy na konci léčebné fáze (od 2. do 7. měsíce) o 50 % u podskupiny dětí s jedinou dědičností atopie. Ještě výraznější to bylo ve skupině dětí s dědičností atopie po otci. Tento účinek byl stále patrný ve věku 1 roku. Nebyl zjištěn žádný vliv na senzibilizaci na potraviny (14).

Doplněk stravy **Acnevac Neo®** obsahuje lyzát *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Užívá se 1 kapsle ráno na lačno 10 dnů, pak 20 dnů pauza. Ve studiích s Acnevacem u 20 pacientů s papulopustulózními formami akné bylo 45 % pacientů se zlepšením o 2 stupně a u 40 % pacientů bylo zlepšení o jeden stupeň sledované symptomové škály (celkem 85% zlepšení, $p = 0,003$). V další – multicentrické bylo sledováno 83 pacientů s papulopustulózním akné

(nebo acne papulopustulosa) I–IV. stupně s trváním 1–11 let (průměrně 4 roky). Léčba trvala 6 měsíců. Po léčbě bylo zlepšeno 88 % pacientů (u 91 % mužů, 85 % žen). Statisticky vysoce významný výsledek s rychlejším nástupem subjektivního zlepšení byl zaznamenán u žen – již po 1. měsíci léčby ($p = 0,0003$) (6).

Využití bakteriálních lyzátů ve stomatologii

Dentivac® Neo je doplněk stravy vyráběný nejmodernějšími biotechnologickými a purifikačními technologiemi. Obsahuje unikátní kombinaci z bakteriálních kmenů, které jsou nejčastějšími původci zubního kazu a parodontózy. Patří k nim *Streptococcus mutans*, *Actinomyces viscosus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* a *Propionibacterium acnes*. Je obohacen i o vitamin C.

Tento BL se užívá vždy 1 tableta denně po dobu 10 dní, poté 20 dní vynechat a opět se užívá 1 tableta denně po dobu 10 dní, následně opět 20 dní vynechat a opět užívat 1 tabletu denně po dobu 10 dní. Tableta se užívá nejlépe ráno po jídle a po vyčištění zubů. Tableta se nechá volně rozpustit v ústech (3–5 min) a sliny s rozpuštěným přípravkem se několikrát proválejí v celé dutině ústní. Po dobu zhruba 1 hodiny po užití tablety se nedoporučuje vyplach úst.

V rámci ústní hygieny lze využít i výše jmenovaný doplněk stravy **Candivac®**, který příznivě ovlivňuje nejen kandidózy v urogenitální oblasti u žen a mužů, ale také orální kandidózy.

Limity využití bakteriálních lyzátů

Imunostimulace bakteriálními lyzáty má určitá omezení. Důležitý je zde věk pacienta, a proto je třeba dbát opatrnosti při používání bakteriálních lyzátů u pacientů s nezralým imunitním systémem. Imunostimulační léčba by měla být podávána ve specifických intervalech potřebných pro regeneraci imunitního systému, protože sled změn pozorovaných při laboratorních analýzách v průběhu imunostimulace naznačuje počáteční vyčerpání „periferních rezerv“ imunokompetentních buněk. Vzhledem k mechanismu účinku lyzáty, který napodobuje antigen, by se bakteriální lyzáty neměly používat v průběhu infekce nebo bezprostředně po

ní. Nadměrné používání bakteriálních lyzátů může vést k imunosupresi. Při rozhodování o zahájení imunostimulační léčby je velmi důležité vhodně zvolit typ imunostimulační látky, její dávku a délku léčby, aby léčba nevedla k paradoxní imunosupresi. Každá imunitní léčba by měla odpovídat patologii, věku pacienta a především kompetenci imunitního systému. Každému rozhodnutí o zahájení imunoterapie by mělo ideálně předcházet posouzení kvantitativní a funkční účinnosti imunitního systému a léčba by měla být monitorována pomocí klinického hodnocení a imunodiagnostických testů.

Bezpečnost bakteriálních lyzátů

Metaanalýza provedená Del-Rio-Navarro a kol. (15) neodhalila statisticky významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků mezi skupinami léčenými bakteriálním lyzátem a placebem. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily vyrážka a zvracení, nevolnost, bolesti břicha a průjem. Schaad a kol. v systematickém přehledu dostupné literatury (16) odhadli výskyt nežádoucích účinků na úrovni 17,7 % ve skupině léčené imunomodulační látkou a 18,2 % ve skupině s placebem, přičemž nebyla pozorována žádná přímá souvislost mezi podáváním lyzáty a rozvojem příznaků. Nebyly pozorovány žádné závažné život ohrožující nežádoucí účinky, stejně jako nebyla zjištěna žádná souvislost mezi užíváním bakteriálních lyzátů a výskytem autoimunitních onemocnění (17). Příležitostné nežádoucí účinky pozorované v průběhu léčby bakteriálním lyzátem byly pozorovány také po podání jiných léčiv působících příznivě na imunitní systém, tj. vakcín; tyto příznaky jsou obvykle pozorovány, když je imunitní systém natolik oslaben, že je v něm inaktivovaným patogenem vyvolán zánět.

Závěr

Objasnění mechanismů účinku BL přispívá k jejich širokému využití v rámci recidivujících infekcí, ale i jako léků se značným imunogenním potenciálem. Směs antigenních struktur v BL je z hlediska imunogennosti účinnější než lyzáty jednotlivých bakteriálních kmenů. Potvrzuje se rovněž, že tyto směsi mají nejen přímý imunogenní účinek, ale i značný adjuvantní účinek při navozování imunitní reakce nejen proti bakteriální infekci, ale i proti jiným

patogenům (kvasinkám, plísním, virům), ale i v obranné reakci proti nádorům či alergiím.

Perorální imunomodulační přípravky jsou účinné při prevenci a léčbě akutních i opakovaných infekcí horních cest dýchacích u dětské i dospělé populace. Bakteriální lyzáty se liší chemickým složením, způsobem přípravy, dávkováním a způsobem podání a věkem po-

užití u dětských pacientů. Obvykle velmi dobře snášelnost léčiv s občasnými nežádoucími účinky nízkého stupně a vysoká účinnost potvrzená v klinických studiích podporují používání BL u pacientů všech věkových kategorií, zejména před obdobím zvýšené nemocnosti. BL zvyšují imunoprotekci a imunitu, snižují počet relapsů a výskyt infekcí, snižují intenzitu

příznaků, zkracují dobu trvání pyrexie spojené s infekcí a snižují počet infekcí vyžadujících antibiotickou léčbu. U typických akutních bakteriálních infekcí by však BL neměly nahrazovat vhodnou antibiotickou léčbu.

Správná indikace i načasování podávání vede ke zvýšení jejich užitečnosti nejen z hlediska klinického, ale i ekonomického.

LITERATURA

1. Parola C, Salogni L, Vaira X, et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013 Dec 30;8(12):e82867.
2. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012 Feb 25;1(1):62-8.
3. Marengo R, Ortega Martell JA, Esposito S. Paediatric Recurrent Ear, Nose and Throat Infections and Complications: Can We Do More? *Infect Dis Ther*. 2020 Jun;9(2):275-290.
4. Greenberg D, Hoffman S, Leibovitz E, et al. Acute otitis media in children: association with day care centers--antibacterial resistance, treatment, and prevention. *Paediatr Drugs*. 2008;10(2):75-83.
5. Stanek J, Příkazský V, Rosina J, et al. Preventive administration of GS Imunostim as a protection against acute respiratory infections. *Cent Eur J Public Health*. 2006 Sep;14(3):130-2.
6. Bystroň J. Novinky v imunomodulační léčbě bakteriálními lyzáty u alergií a astmatu. *Interní Med*, 2019; 21(4):217-222.
7. Bystroň J, Petrů V, Krčmová I, et al: Účinnost a bezpečnost perorálního bakteriálního imunomodulátoru OLIMUNOVAC u pacientů s častými infekcemi dýchacích cest.(observační multicentrická studie). *Alergie*. 2011;13(1): 58-65
8. Koukalová D, Kod'ousek R, Hájek V, Kolář M. Experimental nonspecific immunostimulation by the Propionibacterium acnes vaccine. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*. 1992;133:19-23. PMID: 1344592.
9. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May;13(5):269-84.
10. Ahumada-Cota RE, Hernandez-Chiñas U, Millán-Suazo F, et al. Effect and Analysis of Bacterial Lysates for the Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections in Adults. *Pathogens*. 2020 Feb 6;9(2):102.
11. Bystroň J. Imunomodulace u recidivujících infekcí močových cest. *Urologie pro praxi*. 2022;23(3),123-130.
12. Melis GB, Piras B, Marotto MF, et al. The stimulation of the vaginal immune system with short-term administration of a vaginal gel containing fraction of Propionibacterium acnes, hyaluronic acid and polycarbophil is efficacious in vaginal infections dependent on disorders in the vaginal ecosystem. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Oct;34(10):880-883.
13. Unzeitig V, Stará A, Dvořák J, et al. Využití kvasinkového lyofilizátu CANDIVAC cps. u žen s rekurentní vulvovaginální kandidózou: výsledky klinické studie. *Praktická gynekologie*. 2012;16(2-4):71-4.
14. Lau S. Oral application of bacterial lysate in infancy diminishes the prevalence of atopic dermatitis in children at risk for atopy. *Benef Microbes*. 2014 Jun 1;5(2):147-9.
15. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa RF, Flenady V, et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):629-717.
16. Schaad UB: OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J. Pediatr*. 2010;6(1):5-12.
17. Olivieri D, Fiocchi A, Pregliasco F, et al. Safety and tolerability of ribosome-component immune modulator in adults and children. *Allergy Asthma Proc*. 2009; 30 (Suppl. 1):S33-S36.