



Имуномодулаторна терапия при пациенти с ХОББ

(собствено проучване)

П. Глоговска, Н. Янев, П. Павлов, Я. Иванов, Клиника по пневмология и фтизиатрия, Ц. Попова, Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ, Плевен

В последните години сме свидетели на появата на имуномодулаторите като обещаващи терапевтични агенти при лечението на инфекциозните болести. Разнообразието на рекомбинатни, синтетични и натурални имуномодулаторни препарати за профилактика и лечение на различни инфекции, налични днес, е факт. Имуномодулаторните режими са атрактивен подход и като допълнение към контрола на тези заболявания в ерата на антибиотичната резистентност (8). Обсъждането на настоящите епидемиологични и социално-икономически данни показва нуждата от алтернативни на антибиотичната употреба лечения.

При пациентите с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) се отчитат средно 1-4 екзацербации годишно. Етиологията им остава спорна. Вирусите играят важна роля като първични агенти, но в много от случаите се изолират и бактериални причинители. От друга страна, повтарящите се остри екзацербации при тези болни често изискват инхалаторни и системни кортикостероиди, които могат да компрометират имунния антителен отговор и да предразположат към пневмококова инфекция. Не е учудващо, че *S. pneumoniae* е най-често изолираният микроорганизъм сред пациентите с ХОББ, при които се развива пневмония или остра екзацербация (15). Те често развиват и хронична колонизация в долните

дихателни пътища включваща и *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *V. catarrhalis* и други.

Инфекцията със *S. pneumoniae* остава една от основните причини за заболяемост и смъртност при всички възрастови групи и е най-честата причина за пневмония, придобита в обществото. Тежестта на заболяването е най-висока при деца и възрастни над 65 години. Въпреки подходящото антибиотично лечение, смъртността е значителна при пневмококовата бактериемия – 15 – 20%, особено при болни с хронични подлежащи заболявания (5).

Една от най-традиционните фармакологични интервенции за третиране на честите инфекции на дихателните пътища, включващи и инфекциозните екзацербации при ХОББ, е имуномодулиращата терапия. Тя представлява функциониращ и безопасен начин за превенция и лечение на острите и рецидивизиращи респираторни инфекции чрез подобряване на неспецифичния имунен отговор или подобряване на вродения имунитет. Това може да се постигне чрез употребата на бактериалните имуностимуланти, които включват бактериални екстракти и полизахаридната пневмококова ваксина (PPV, PNEUMO23).

Бактериалните екстракти са микстури от бактериални антигени, добити от различни инактивирани патогени. Към тях се

причислява Broncho-Vaxom – бактериален имуностимулатор, получен чрез химично лизиране на Грам (+) и Грам (-) микроорганизми. Представлява стандартизиран лиофилизат от бактериални лизати на *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *B. catarrhalis*. Антигените се получават при химическа или механично лизиране на микроорганизми или техните лиофилизирани екстракти от бактериални култури на най-честите респираторни патогени (2,3). Действието му се дължи основно на модулаторната му роля при хуморалния и клетъчен отговор. Настоящи проучвания доказват, че имунопротективният ефект на Broncho-Vaxom се медира от индуциране на фагцитозата и стимулация на TH1 клетъчния отговор. Различни са механизмите, чрез които Broncho-Vaxom стимулира фагоцитите. Бактериалната имуномодулация подобрява продукцията на супероксид и нитрити чрез алвеоларните макрофаги и по този начин стимулира и цитолитичното действие на макрофагите. Нещо повече, експерименталните данни са показали, че препаратът повишава експресията на адхезионни молекули и тази на CD14 тригерните зони на фагоцитите, като по този начин осъществява тяхната активация и стимулирането на клетъчния имунитет. Стимулирането на В-лимфоцитите и хуморалния отговор включва имуноглобулиновата синтеза на IgG и IgM, но най-вече на IgA (2, 10, 16).

Имуномодулаторите се посочват като полезна опция при третирането на болни с ХОББ в насоките на GOLD (7). Ефикасността на Broncho-Vaxom при предотвратяване на инфекции на дихателните пътища се доказва от много клинични проучвания. Според Orsel, който сравнява ефекта на препарата с плацебо, приложението му намалява с 28% респираторните инфекции при ХОББ, с 40% епизодите на остър бронхит и значимо редуцира антибиотичните прескрипции (9). Клиничната ефективност на имуномодулаторите при пациенти с ХОББ все още се дебатират (4). Противоречивите резултати биха могли да се обяснят с хетерогенността на данните и на методологията на клиничните изпитвания (13). Изтъква се необходимостта от бъдещи по-големи рандомизирани и контролирани проучвания, които биха могли да потвърдят ефективността на Broncho-Vaxom при пациенти с ХОББ. От друга страна, такива разработки са необходими, за да се дефинират по-добре оптималните дози, режими и популационният таргет на приложението на Broncho-Vaxom, тъй като точните механизми на действието му и неговите отделни компоненти все още не са изяснени напълно (17).

Ваксинацията при болни с ХОББ се явява от една страна профилактика срещу обостряне на заболяването, а от друга страна – оказва противовъзпалително действие в периода на ремисия, тъй като е доказано, че даже в тази фаза активният процес в белите дробове персистира. Важността на PPV особено се подчертава във връзка с разпространението на пневмококови щамове с висока резистентност към традиционните антибиотици, което съществено усложнява лечението при тези болни. Ваксинацията с PPV е включена в стандартите на GOLD от 2003 г. насам. Препоръчва се за пациенти с ХОББ ≥ 65 г., също и при по-млади пациенти със сигнификантни коморбидности (кардиоваскуларни заболявания). В допълнение – тя редуцира честотата на пневмонии при пациенти с ХОББ под 65 г. и ФЕО1 $\leq 40\%$ (6, 7).

Два вида пневмококови ваксини са налични в момента: полизахаридни и протеин конюгирани. Пневмококовата полизахаридна ваксина (PPV) съдържа капсулни полизахариди от 23 често срещани серотипове на *S. pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и 33F), причиняващи инвазивно заболяване в 94% от случаите. Тя покрива над 90% от преобладаващите серотипове в западните европейски страни. Тя индуцира В-клетъчен отговор на гостоприемника. При този типове специфичен имунитет се изработват антитела към всички пневмококови антигени, но най-голяма протективна роля играят антителата срещу капсулните антигени. Полизахаридната капсула се метаболизира лошо, недостатъчно и дълго се задържа в организма, въведена като ваксина, като обезпечава дългия антигенен стимул (11). PPV е ефективна при превенция от пневмококова пневмония и бактериемия при предварително здрави млади лица, а също и при групи пациенти с висок риск от развитие на пневмококова инфекция. Употребата на PPV 23 е подкрепена от лимитирани данни. Наличните клинични изпитвания показват противоречиви резултати относно ползата от пневмококовата ваксина при пациенти с ХОББ. Някои клинични и лабораторни данни са в подкрепа

на това, че е по-малко ефективна при пациенти с ХОББ. Степената на протекция, осигурена от PPV, остава обект на дискусия, въпреки наличието на поредица от рандомизирани клинични изпитвания, случай-контрола и индиректни кохортни такива. При редица респираторни заболявания се прилагат и други неспецифични имуностимулатори:

- бактериални имуностимуланти, съдържащи бактериален лизат (Respivax) или компоненти от бактериални клетки (Ribomunyl);
- синтетични лекарствени средства, като Isoprinosin – синтетичен пуринов дериват (сол на инозина с р-ацетаминобензоена киселина), действа пряко върху вирусната репликация, като потиска синтеза на вирусната РНК);
- растителни средства – Esberitox – билкова смес, съдържаща екстракт от корени на два вида Echinacea (pallida/purpurea), корени от диво индиго и стръкчета от arbor vitae (Thuja occidentalis или бял кедр); Umckalor – съдържа стандартизиран екстракт от Pelargonium sidoides и има троен механизъм на действие: антивирусен/имуномодулиращ (повлиява вирусната инвазия), по-слаб антибактериален (подпомага при наличие на вторична инфекция) и секретомоторен (въздейства на мукусната продукция и така стимулира естествената защитна бариера на дихателните пътища);
- хомеопатични препарати – Influcid – естествен индуктор на интерфероните, комбинация от шест отделни хомеопатични съставки.

Цел на нашето проучване бе да се установи ефектът от приложение на PNEUMO 23 и Broncho-Vaxom при болни с ХОББ.

Материал и методи. Проспективно двугодишно наблюдение при 70 амбулаторно болни с ХОББ, разделени в две сравнявани групи – с приложена ваксина PNEUMO 23 или Broncho-Vaxom и контролна група – без приложение на имуномодулатори. Пациентите са сравнени по пол, възраст, коморбидности, тежест на ХОББ. Приложени са стандартизирани и валидирани въпросници – CAT тест, mMRC скала, както и спирометрия за оценка на симптомите, тежестта и контрола на заболяването. Проследени са нежеланите събития – хоспитализации, екзацербации и смъртност. Резултатите са обработени статистически и са подложени на сравнителен анализ със SPSS 19.0 за MAC.

Резултати и обсъждане. В началото на проучването основните проследявани показатели, подложени на сравнителна оценка, са сходни. Не се установява статистически значима разлика в двете групи по отношение на пол и средна възраст. CAT тестът и mMRC скалата също показват подобни стойности в началото на проучването. Коморбидностите по брой са съответно 1,91 и 1,86 за контролната група. Няма съществени различия и при ФЕО1 (%) (табл. 1).

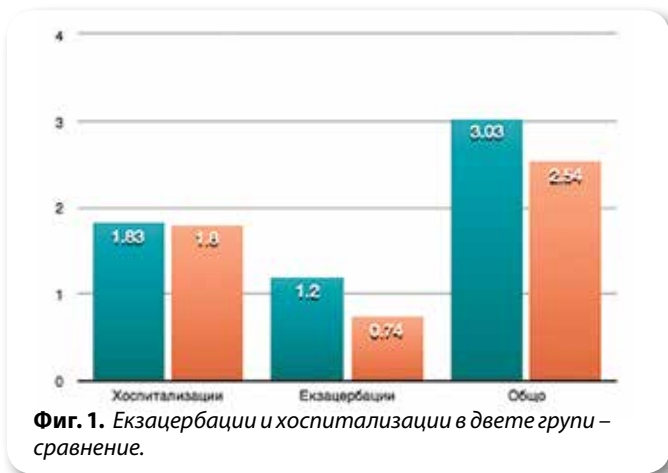
	Контролна група (n=35)	SD	Интервенционна група (n=35)	SD	Sig
Пол	28-7 (1.20)	0.40	27-8 (1.23)	0.42	NS
Възраст	67.46	9.24	67.57	9.82	NS
Коморбидности	1.91	0.28	1.88	0.35	NS
CAT	16.28	7.33	16.11	8.42	NS
mMRC	1.80	1.10	1.78	1.02	NS
ФЕО1 (%)	53.91	20.84	54.11	21.14	NS
ФЕО1 (L)	1.38	0.67	1.39	0.67	NS

Таблица 1. Базови параметри на двете групи (2012)

В края на двугодишния период по-високи са резултатите при CAT тест и mMRC скала при пациентите без съответна имуномодулираща интервенция. Обратно, ФЕО1 (%) е по-висок при интервенираната група (табл. 2). По отношение на екзацербациите също открихме значими различия. Такива не наблюдавахме относно хоспитализации и смъртност (табл. 2, фиг. 1).

	Контролна група	Интервенционна група	SD	Sig
CAT	24.50	17.75	4.78	p<0.01
mMRC	1.27	1.11	0.90	p<0.05
ФЕО1 (%)	52.37	58.68	19.47	p<0.05
ФЕО1 (L)	1.40	1.44	0.61	p<0.05

Таблица 2. QoL и ФИД (2014)



Резултатите от нашето наблюдение са в потвърждение на литературните данни за ефекта на имуномодулаторите по отношение на качеството на живот на пациентите с ХОББ и екзацербациите при тях. Анализът на 13 контролирани сравнителни проучвания (14) с Broncho-Vaxom отчита подобряване на симптоматиката и скъсяване на продължителността на екзацербациите при ХОББ. Collet доказва, че този имуностимулиращ агент може да е полезен за пациентите с ХОББ чрез намаляване на тежките респираторни симптоми, водещи до екзацербация. Продължителността на хоспитализациите в неговото наблюдение е значимо по-малка в сравнение с плацебо групата. Рискът

за хоспитализации в същата група е с 30% по-нисък (5). Редукция не само на тежките екзацербации, но и на хоспитализациите при пациенти с приложение на Broncho-Vaxom отбелязват и други автори (12). В някои студии пък не се отчита значима разлика в изследваните показатели при третирани пациенти, сравнявани с плацебо групи (13). Проспективно проучване случай-контрола доказва ползата от полизахаридната пневмококова ваксина при пациенти със „средно висок риск“ (40% от които са с „хронично белодробно заболяване“) (11). Alfageme изследва 596 пациенти и доказва ефективността на ваксината като профилактика на пневмококова пневмония при лица с ХОББ под 65 години и с тежка обструкция (1). Ретроспективен анализ намира намален риск от хоспитализации, свързани с грипна инфекция и пневмония, намален риск от смъртност и снижени разходи на пациент с 21 – 784 долара. Други рандомизирани контролирани изпитвания не демонстрират статистически сигнификантна полза от ваксинацията с PPV при пациенти с ХОББ по отношение на екзацербации или пневмония, както и смъртност (1, 11). Ефективността е изпитвана при популациите на по-възрастни пациенти и групи в риск – с диабет или хронични белодробни заболявания. Въпреки противоречивите данни относно ролята на пневмококовите ваксинации при пациенти с ХОББ, има широко възприет консенсус относно нуждата от протекция с пневмококови ваксини.

Изводи:

1. Пациентите с ХОББ с приложени имуномодулатори са със значително по-малко симптоми, с по-големи възможности за извършване на дневни активности и с по-добро качество на живот в сравнение с плацебо групата.
2. Имуностимулаторите оказват съществено положително влияние по отношение на екзацербациите при изследваните болни. Не се отчита различие относно хоспитализации и смъртност.

Заклучение:

Превантивните стратегии са фундаментални при пациенти, страдащи от остри и рецидивиращи белодробни инфекции. Окуражаващи са и доказателствата, свързани с намаляването на антибиотичната употреба, облекчаването на симптомите и продължителността на екзацербациите. Това е логичен допълващ подход на конвенционалната терапия. Имуномодулиращата терапия е оправдана и от гледна точка на икономическите ползи при лечението на белодробни инфекции при пациенти с ХОББ. Практическото приложение на предимствата на молекулярната биология, биоинформатиката, геномиката и пептидния синтез ще окуражат бъдещото откриване и развиване на нови имуномодулаторни контингенти въз основа на специфични доказателства.

Библиография:

1. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, Merino M, Perez J, Lima J, Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD Thorax 2006;61:189–195.
2. Benedetto F, Sevieri G, Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2013, 8:33.
3. Braidto F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica G, Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2007;2:335–345.
4. Cazzola M, Noschese P, Di Perna F, Value of adding a polyvalent mechanical bacterial lysate to therapy of COPD patients under regular treatment with salmeterol/fluticasone. Ther. Adv. Respir. Dis. 2009 Apr;3(2):59–63.
5. Collet J, Shapiro S, Ernst P et al, Effect of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalization in COPD patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156:1719–1724.
6. Dominguez A, Izquierdo C, Salleras L, Sousa D, Bayas J, Nebot M, Varona W, Celorrio J, Carratala J, Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly Eur Respir J 2010; 36: 608–614.
7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD, Updated 2015 www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf.
8. Masih K, Fighting infection using immunomodulatory agents. Expert. Opin. Biol. Ther. 2001 Jul;1(4): 641–53.
9. Orcel B, Delclaux B, Baud M, Derenne J, Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. Eur. Respir. J., 1994; 7:446–452.
10. Rozy A, Chorostowska J, Bacterial immunostimulants-mechanism of action, clinical application in respiratory diseases Pneumonol. Alergol. Pol. 2008;76(5): 353-9.
11. Schenkein J, Nahm M, Dransfield M, Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. Chest 2008; 133:767-774.
12. Soler M, Mutterlein R, Cozma G, German S, OM-85 Study Group. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2007; 74:26–32.
13. Sprenkle M, Niewoehner D, MacDonald R et al., Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review. COPD 2005; 2:167-175.
14. Steurer-Stey C, Bachmann L, Steurer J, Tramèr M, Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. Chest 2004. 126:1645–1655.
15. Varkey J, Varkey A, Varkey B, Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status Curr. Opin. Pulm. Med. 2009;15(2): 90-99.
16. Villa E, Garelli V, Braidto F, Melioli G, Walter G., May we strengthen the human natural defenses with bacterial lysates? WAO Journal. 08.2010; 517 – 23.
17. Weinberger M., Can we prevent exacerbations of asthma caused by common cold viruses? J. Allergy Clin. Immunol. 2010, 126:770–771.



Време е за BRONCHO-VAX!



... срещу рецидивращи
инфекции на дихателните пътища
при деца и възрастни.

Да ограничим последствията!

BRONCHO-VAXOM[®]

Доказано намалява
броя на инфекциите
и рецидивите

Доказано намалява
употребата на
антибиотици

За повече
информация
Фармалог ЕООД
тел.: 02/963 33 23

Фармалог  OM Pharma