

Zaznělo na webinaru: Trochu jiný pohled na respirační infekce aneb rozpustit hlen nestačí

Na téma přednášky PharmDr. MVDr. Vilmy Vranové, Ph.D., v rámci webinaru ČLnK 14. 1. 2025 zpracovala MUDr. Andrea Skálová

Klasickým způsobem terapie respiračních onemocnění virového původu je symptomatická léčba, jinou cestu nabízí posílení vlastních obranných systémů. Včasný zásah pomocí posílení nespecifické imunity může zmírnit průběh onemocnění, zkrátit jeho dobu a urychlit rekonvalescenci. Extrakt z *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 svým imunomodulačním působením zvyšuje obranyschopnost dýchacích cest, urychluje regeneraci poškozených sliznic a zkracuje tak dobu onemocnění.

Úvod

Dýchací cesty jsou nepřetržitě vystavovány působení škodlivých látek a respiračních patogenů okolí. Existuje celá řada různých mechanismů, které brání průniku cizorodých látek do plicních sklípků a následně do krevního oběhu. Boj s potenciálně nebezpečnými infekčními mikroorganismy se odehrává z největší části na slizniční úrovni. Klasickým způsobem terapie respiračních onemocnění virového původu je symptomatická léčba – užití mukoaktivních látek pro zmírnění kašle, zmenšení otoku pomocí osmoticky aktivních látek nebo sympatomimetik apod. Jinou cestu nabízí posílení vlastních obranných systémů. Včasný zásah pomocí posílení nespecifické imunity může zmírnit průběh onemocnění, zkrátit jeho dobu a urychlit rekonvalescenci. Extrakt z *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 svým imunomodulačním působením zvyšuje obranyschopnost dýchacích cest, urychluje regeneraci poškozených sliznic a zkracuje tak dobu onemocnění.

Obranné mechanismy dýchacích cest můžeme rozdělit:

- Bariérové funkce:
 - **mechanické:** pohyb řasinek, longitudinální tok vzduchu v dýchacích cestách,
 - **chemické:** enzymy (lysozym, antibakteriální peptidy...),
 - **mikrobiální:** normální nepatogenní mikroflóra kompetující s patogeny o živiny a receptorová místa a produkující antibakteriální látky.
- Imunitní:
 - **nespecifická imunita:** humorální, buněčná,
 - **specifická imunita:** humorální, buněčná.

Všechny obranné mechanismy se vzájemně prolínají, spolupracují a představují vzájemně se doplňující obranný systém organismu.

Bariérová funkce epitelu

Epitelové buňky slizničních povrchů zajišťují efektivní obranu mnoha mechanismy, které jsou závislé na dynamice obnovy epitelových buněk a s tím souvisejícími změnami jejich fenotypu a funkce. Na jejich povrchu se nachází vrstva hlenu obsahujícího glykoprotein mucin, který

je produkován zejména pohárkovými buňkami. Hlen tvoří nejen mechanickou bariéru proti pronikání mikrobů, ale udržuje rovněž optimální koncentraci sekrečních proteinů. Pod hlenovou vrstvou se nachází periciliární tekutina s nižší viskozitou, která vytváří vhodné prostředí pro kmitání cílů řasinkového epitelu. Efektivní činnost mukociliárního transportu je výsledkem aktivity cíliárních a sekrečních buněk. Hlen a cizorodé látky jsou odstraňovány koordinovaným pohybem cílů, které se nacházejí na povrchu buněk respiračního epitelu (1).

Přestup mikroorganismů přes epitelovou vrstvu je omezen těsnými spojeními mezi buňkami (zonulae occludentes, tight junction). Strukturálně jsou těsné spoje (TJs) tvořeny souvislou síťovitou strukturou, která spojuje a zpevňuje prostor mezi sousedními buňkami. Funkčně těsné spoje uzavírají paracelulární cestu buď vytvořením bariéry proti průchodu většiny rozpuštěných látek („těsné“ epitelie), nebo umožněním průchodu iontů a vody prostřednictvím paracelulárních kanálů. Je třeba poznamenat, že některé transmembránové proteiny těsných spojů působí jako cesty vstupu virů do buněk, včetně viru hepatitidy C (HCV), reoviru, coxsackieviru a adenoviru, viru západonilské horečky a rotaviru (2).

Zajištění mechanické bariéry proti inhalovaným zplodinám a odstraňování částic mukociliárním transportem nejsou jediným příspěvkem epitelových buněk k obraně dýchacích cest. Epitelie dýchacích cest jsou významným zdrojem chemokinů, které regulují přísun zánětlivých buněk do místa poškození tkáně, produkují i prozánětlivé cytokiny TNF alfa a IL-1 beta, čímž zvyšují rozsah vzniklé zánětlivé odpovědi (3).

Zánět

Zánět je jedním z nejdůležitějších vrozených obranných mechanismů těla. Vzniká po poškození traumatem, teplotou, zářením, chemickou látkou nebo po vniknutí cizorodého materiálu do tkáně. Základním úkolem zánětu je ohraničit „škodlivinu“, odstranit ji z organismu, odstranit zbytky poškozené tkáně a zajistit její reparaci a regeneraci. V zánětu, pokud je dobře regulován, spolupracují různé buňky (endotel, dendritické buňky, neutrofilové, makrofágy, žírné buňky) a mediátory zánětu (histamin, serotonin, bradykinin). Průběh zánětu

je řízen cytokiny (interleukiny) produkovanými aktivovaným endotelem, dendritickými buňkami a makrofágy (4). Se zánětlivou odpovědí bronchiálního epitelu je spjata i zvýšená tvorba leukotrienů a oxidu dusnatého. Sekrece fibrogenních cytokinů, uplatňujících se v reparačních procesech, může při nadměrné stimulaci epitelálních buněk přispět ke zvýšené subepitelální tvorbě kolagenu (3), to u chronických zánětů může vést k fibrotizaci tkáně.

Nespecifická imunita

Samozřejmou součástí slizničních a podslizničních struktur jsou imunokompetentní buňky. Aktivovaná obrana zahrnuje uvolnění interferonů (Box 1), tvorbu antibakteriálních peptidů, aktivaci komplementu (Box 2) a následně aktivaci imunokompetentních buněk (5).

Box 1. Interferon dle (4)

Interferony jsou glykoproteiny nespecifické imunity, které působí v obraně proti virovým infekcím, proti tvorbě nádorových klonů a k podpoře imunitního systému. Interferon vzniká v buňce jako reakce na napadení (většinou virové). Interferon se naváže na membránu napadené buňky a buněk v jejím okolí a stimuluje vznik proteinů, které buď enzymaticky štěpí virovou RNA, nebo obsadí ribozomy a nedovolí její replikaci; dále zvyšuje aktivitu NK-buněk. Takto chráněné buňky se stávají rezistentními k virové infekci.

Box 2. Komplement dle (4)

Komplement je soubor bílkovin syntetizovaných v různých tkáních a přítomných v inaktivní podobě v plazmě a v ostatních extracelulárních tekutinách. Složky komplementu se kaskádovitě aktivují, a tím spouštějí imunitní reakci. Aktivace může probíhat několika způsoby: buď přímým kontaktem různých složek komplementu s velkými polysacharidovými molekulami přítomnými v membráně mikroorganismu, nebo může kaskádu reakcí nastartovat komplex antigen-protilátka (klasická cesta).

Buňky, které zprostředkují vrozenou, nespecifickou imunitu, zahrnují neutrofile, makrofágy a tzv. přirozené zabíječe (NK, Natural Killer) – velké cytotoxické lymfocyty. NK buňky jsou schopny rychle zabít některé nádorové buňky a buňky infikované virem, mají i velký význam regulační – aktivují zejména T lymfocyty a dendritické buňky. Jejich působení je zprostředkováno zejména komplementem, cílové buňky umírají hlavně osmotickou lýzou nebo apoptózou (5). Aktivací specifické imunity (antigeny, cytokiny...) dochází ke zvýšené proliferaci imunokompetentních buněk, tvorbě protilátek apod. (6).

Pelargonium sidoides

Pelargonium sidoides je vytrvalá rostlina pocházející z jižní Afriky, kde se odedávna používá v tradiční medicíně zejména k léčbě plicních onemocnění. Rostlina poskytuje drogu *Pelargonii radix*, lékopisná je jak dle Českého lékopisu 2009, tak má svou monografii v dalších evropských lékopisech i v rámci Evropské lékové agentury (EMA). Tradiční jméno **Umckaloabo** etymologicky pochází ze zuluského slova umKhulkane = plicní onemocnění a **uHlabo** = bolest na prsou (7). V řadě **in vitro** i **in vivo** studií byl prokázán antibakteriální, antimykotický, antivirový a imunostimulační účinek (8). Spektrum účinku EPs je tedy široké, jak dokazuje i SPC léčiva Kaloba (Tab. 1).

Recentní studie *Martin 2020* publikovaná v časopise *Postgraduate Medicine* (impact factor 4,379) sledovala, zda užití rostlinných léčiv v iniciální fázi akutní infekce dolních a horních cest dýchacích vede ke snížení spotřeby antibiotik a vliv užívání rostlinných léčiv na dobu trvání onemocnění. Výsledky prezentované retrospektivní studie ukázaly, že

Tab. 1. Spektrum účinku EPs® 7630 dle (9)

Stimulace nespecifických obranných mechanismů
stimulace frekvence pohybu řasinek u epitelálních buněk
ovlivnění syntézy interferonu a prozánětlivých cytokinů
stimulace aktivity NK buněk
Antimikrobiální účinky
mírné přímé antibakteriální a antivirové vlastnosti
snížení adheze streptokoků A na intaktní epitelální buňky / zvýšení adheze streptokoků A na deskvamované buňky epitelální buňky
inhibice β-laktamázy
Cytoprotektivní vlastnosti
inhibice lidské leukocytární elastázy
antioxidační vlastnosti

včasné použití vybraných rostlinných léčiv u akutních infekcí horních a dolních cest dýchacích může významně snížit spotřebu antibiotik v průběhu nemoci i délku pracovní neschopnosti, nejlepší výsledky prokazoval právě extrakt z pelargonie (10).

Tak široké spektrum účinků navozuje podezření, že se jedná o bájný panaceum, které vyléčí všechna onemocnění. Toto určitě není možné, ale pokud se na tohle léčivo podíváme blíže, najdeme několik klíčových účinků, které spojují dílky této skládačky.

1. Antivirový účinek

Inhibice hemaglutininu a neuraminidázy (Box 3)

Box 3. Hemaglutinin a neuraminidáza dle (11)

Jedná se o glykoproteiny na povrchu virů. Hemaglutinin je odpovědný za přichycení viru nebo bakterie na cílovou buňku, neuraminidáza pomáhá uvolňovat nově vytvořené virové partikule z hostitelské buňky. Jejich inhibice nezabrání infekci, ale snižuje replikační aktivitu a zabraňuje dalšímu šíření viru.

Extrakt z pelargonie rozhodně není virucidní, jeho účinek není možné srovnávat ani s účinkem antibiotik na růst a likvidaci bakterií. Jedním z prokázaných antivirových a antibakteriálních účinků je inhibice hemaglutininu a neuraminidázy, klíčových faktorů virulence mnoha virů (Box 3). Tímto se sníží schopnost virů i bakterií nasednout na buněčnou membránu a proniknout dovnitř. K dalším prokázaným „antivirovým“ účinkům patří zvýšení syntézy interferonu a prozánětlivých cytokinů, jejichž činnost je popsána výše. Extrakt z pelargonie také stimuluje aktivitu NK buněk, dle studie *Peric 2020* se do třiceti minut po podání extraktu z pelargonie počet NK buněk ztrojnásobil (12). Díky aktivaci a posílení těchto mechanismů se tak výrazně omezí možnost virů proniknout do buněk respiračního epitelu, namnožit se a způsobit celkové onemocnění. Tím, že jde o reakce nespecifické imunity, zasahuje EPs® 7630 do průběhu mnoha virových onemocnění – od rhinovirové rinitidy přes herpetické infekce po chřipku nebo covid. Důležité je zahájení užívání už při projevu prvních příznaků onemocnění (13, 14, 15).

2. Imunomodulační účinek

Průběh onemocnění nezávisí pouze na množství a virulenci infekčního agens a schopnosti napadeného organismu tohoto původce zneškodnit. Klíčovými faktory obrany proti virovým a bakteriálním infekcím dýchacího traktu je udržení integrity epitelu dýchacích cest a jeho

INZERCE

rychlá regenerace a reparace. Vdechované částice nebo mikroorganismy mohou narušit strukturu epitelu, tyto změny ve struktuře a funkci stěny dýchacích cest pak mohou snížit schopnost dýchacích cest chránit se proti dalším infekcím. Destrukce epitelu umožňuje zvýšený průnik alergenů, což vede k subepiteliálnímu zánětu. Rychlá regenerace epitelu dýchacích cest je tak klíčová pro udržení bariérové funkce epitelu dýchacích cest. Regenerace tkáně je přímo spjata s činností imunitního systému, je neoddelitelnou součástí obranného zánětu. Úlože extraktu z pelargonie EPs® 7630 v reparaci poškozených tkání se věnovala **in vitro** studie prováděná ve fakultní nemocnici Univerzity v Basileji (Fang, 2023), jejíž výsledky naznačují, že ovlivnění metabolismu a funkce epitelových buněk způsobené EPs® 7630 by mohlo být základem rychlejšího zotavení z virových infekcí, potvrzeného v klinických studiích (16).

Výše zmíněná studie studuje a popisuje tři základní mechanismy, jimiž EPs® 7630 ovlivňuje regeneraci epitelu respiračních cest. Jedná se o zhojení zánětem postižené sliznice, regeneraci a obnovení funkce těsných spojů a zrychlení regenerace extracelulární matrix (ECM) (Box 4).

Box 4. Extracelulární matrix dle (4)

ECM je mezibuněčná tkáň, má složku vláknitou a složku amorfní. ECM je pro buňky mechanickou oporou, buňky jsou v ní zakotveny pomocí integrinů. Je prostředím pro mezibuněčnou komunikaci a sídlem slizničního imunitního systému. Tvořena je hlavně bílkovinami, polysacharidy, vysoce viskózními proteoglykany a glykoproteiny.

Zhojení zánětem postižené sliznice

V studii Fang 2023 extrakt EPs® 7630 zlepšil regeneraci epitelových buněk po jejich experimentálním poškození, a to jak u kontrolních epitelových buněk, tak u epitelových buněk infikovaných RV16. Tyto účinky EPs® 7630 by mohly vysvětlit zkrácení doby trvání příznaků u pacientů s infekcí RV. EPs® 7630 urychluje tvorbu fibronektinu, jednoho

z nejdůležitějších glykoproteinů ECM. Fibronektin se podílí na buněčné adhezi, a tudíž i stabilizaci ECM a hojení ran (16).

Regenerace a obnovení funkce těsných spojů

Narušení integrity těsných spojů epitelových buněk patří k základním patofyziologickým dějům při zánětu sliznice. Tato studie poskytuje první důkaz, že EPs® 7630 zlepšuje tvorbu těsných spojů mezi epitelovými buňkami zvýšením exprese tří proteinů těsných spojů claudinu, desmocollinu a desmogleinu. To pomáhá obnovit specifické těsné spoje mezi epitelovými buňkami, které přispívají k antivirové obraně a vysvětlují rychlejší zotavení po virové infekci (16).

Regenerace extracelulární matrix

Struktura a bariérová funkce epitelu jsou řízeny složením extracelulární matrix (ECM), která podléhá rychlé obnově až 10 % denně. Proto může pozorovaný nárůst fibronektinu v buňkách ošetřených EPs® 7630 přispívat k rychlejšímu zotavení, jak bylo zdokumentováno v klinických studiích (17, 18, 19).

Závěr

Výsledky mnoha retrospektivních studií ukázaly, že včasné použití extraktu z pelargonie u akutních infekcí horních a dolních cest dýchacích může snížit závažnost virových onemocnění dýchacích cest, významně snížit spotřebu antibiotik v průběhu nemoci i délku pracovní neschopnosti. Extrakt z pelargonie má prokázaný imunomodulační účinek, díky tomu urychluje a zvyšuje aktivaci nespecifické imunity, snižuje tak možnosti replikace a šíření původců onemocnění, následně urychluje regeneraci zánětem postižené tkáně. Jedná se o zhojení zánětem postižené sliznice, regeneraci a obnovení funkce těsných spojů a zrychlení regenerace extracelulární matrix

LITERATURA

- Vranová V, Vašut K. Farmakoterapeutické možnosti ovlivnění kašle – možnosti fytofarmak a jiných látek přírodního původu v léčbě kašle u dětí. *Pediatr. Praxi.* 2021;22(5):319-324.
- Citi S, Fromm M, Furuse M, González-Mariscal L, Nusrat A, Tsukita S, Turner JR. A short guide to the tight junction. *J Cell Sci.* 2024 May 1;137(9):jcs261776.
- Stříž I. Respirační imunita. *Interní Med.* 2008;10(4):184-187.
- Rokyta R. Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi. Praha: Grada Publishing. 2015.
- Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie. Praha: Galén;2005.
- Hořejší, Václav a Jiřina Bartůňková. Základy imunologie. 3. vydání. Praha: Triton, 2008:280s. ISBN 80-7254-686-4.
- Kolodziej H. Pelargonium reniforme and Pelargonium sidoides: their botany, chemistry and medicinal use. In: Lis Balchin M (ed.). Geranium and Pelargonium. Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles. Taylor & Francis London, New York 2002. 262-290.
- Brendler T, van Wyk BE. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of Pelargonium sidoides (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol.* 2008;119(3):420-433.
- SÚKL-Státní ústav pro kontrolu léčiv. SPC léčivého přípravku Kaloba tbl, [online]. [cit. 2024-11-08]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciva.html#/leciva/0196598
- Martin D, Konrad M, et al. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals – a retrospective cohort study. *Postgraduate Medicine.* 2020;132(5):412-418.
- Hořejší V, Bartůňková J. Základy imunologie. 3. vydání. Praha: Triton, 2008:280 s. ISBN 80-7254-686-4.
- Perić A, Vezmar Kovačević S, et al. Effects of Pelargonium sidoides extract on chemokine levels in nasal secretions of patients with non-purulent acute rhinosinusitis. *J Drug Assess.* 2020 Nov 4;9(1):145-150.
- Conrad A, et al. Extract of Pelargonium sidoides (EPs® 7630) improves phagocytosis, oxidative burst, and intracellular killing of human peripheral blood phagocytes in-vitro. *Phytomedicine.* 2007;14(Suppl VI):46-51.
- Papies J, Emanuel J, et al. Antiviral and Immunomodulatory Effects of Pelargonium sidoides DC. Root Extract EPs® 7630 in SARS-CoV-2 – Infected Human Lung Cells. *Front Pharmacol.* 2021 Oct 25;12:757666.
- Michaelis M, et al. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine.* 2011;18:384-386.
- Fang L, Zhou Let al. EPs® 7630 Stimulates Tissue Repair Mechanisms and Modifies Tight Junction Protein Expression in Human Airway Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 7;24(13):11230.
- Seifert G, Brandes-Schramm J, et al. Faster recovery and reduced paracetamol use – A meta-analysis of EPs 7630 in children with acute respiratory tract infections. *BMC Pediatr.* 2019, 19, 119.
- Schapowal A, Dobos G, et al. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 – results of a meta-analysis. *Heliyon.* 2019 Nov 26;5(11):e02904.
- Riley DS, Lizogub VG, et al. Treatment with EPs 7630, a Pelargonium sidoides Root Extract, Is Effective and Safe in Patients with the Common Cold: Results From a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Integr. Med.* 2019;18:42-51.