

# Revmatoidní artritida z pohledu fyziologické regulační medicíny



**Prof. Leonello Milani**  
Vicepresident  
mezinárodní akademie  
FRM, šéfredaktor časopisu  
La Medicina Biologica  
a časopisu Physiologic  
Regulating Medicine

„Zdraví je natolik nejistý stav, že nám neumožňuje předpovídat nic dobrého,“ řekl nositel Nobelovy ceny za literaturu z roku 1947 **André Gide (1869–1951)**.

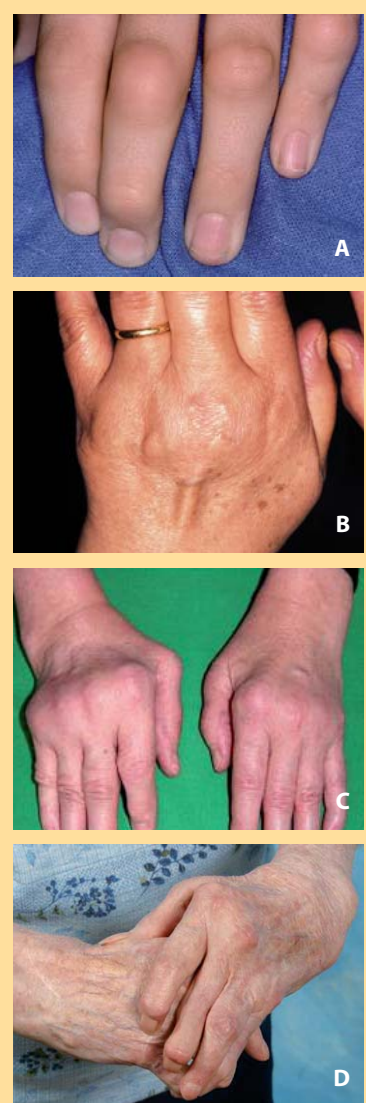
Na našem kontinentě se vyskytuje 5 000 až 6 000 vzácných chorob (tedy takových, jimiž trpí 5 z 10 000 obyvatel Evropy) prozkoumaných Světovou zdravotnickou organizací. Revmatoidní artritida však bohužel vzácnou není, a přitom je to onemocnění, jež je ze své povahy u každého jednotlivého pacienta obtížně léčitelné. Rigidní používání standardních léčebných postupů léčbě revmatoidní artritidy velmi ublížilo.

Jako vždy definuji chorobu z etiopatogenetického a biologického pohledu a doporučuji nejlepší doplňkový terapeutický postup. Věřím, že navrhovaný postup bude užitečný jak lékařům, tak i pacientům.

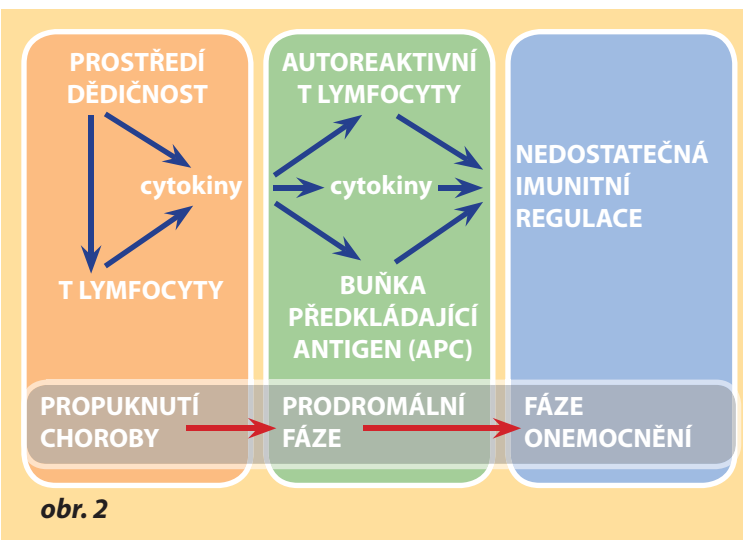
Revmatoidní artritida (RA) je závažné autoimunitní onemocnění s velkým rozšířením ve světové populaci (**obrázek 1**) a multifaktoriální etiologií (**obrázek 2**). Jedinci s haplotypem ATA (nízká fyziologická koncentrace IL-10, což je protizánětlivý cytokin secernovaný Th2 buňkami) mají pro toto onemocnění genetické dispozice. Začínáme stále lépe rozumět patofyziologickým mechanismům vzniku RA (Cutolo and Straub, 2001; Cutolo et al., 2002; Betterelli et al., 2007), díky čemuž se podařilo vyvinout skupinu farmak známých pod zkratkou **DMARDs** (*disease modifying antirheumatic drugs* – chorobu modifikující antirevmatické léky). Navzdory původnímu záměru, kvůli němuž byly tyto léky vytvořeny a uvedeny na trh a podle kterého měly představovat modifikátory imunitní odpovědi *sensu stricto* (Kalden, 1998), jsou to ve skutečnosti určité „*vysoce cílené a specifické*“ protizánětlivé léky (Cutolo, 2004).

Konkrétně se jedná o blokátory **TNF- $\alpha$**  (infiximab je monoklonální protilátka proti TNF- $\alpha$ , adalimumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti TNF- $\alpha$  a etanercept je antagonist receptoru pro TNF- $\alpha$ ), a **blokátory IL-1** (anakinra je antagonist receptorů pro IL-1 – rekombinantní IL-R2) a **IL-6** (tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, antagonist receptorů pro IL-6). Použití monoklonální protilátky anti-CD28 v léčbě RA mělo velmi dramatické klinické důsledky a okamžitě se od něj opustilo.

Všechny uvedené léky vlastně působí jako **inhibitory aktivity nejsilnějších prozánětlivých cytokinů** (v klesajícím pořadí TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12). Mechanismy jejich působení jsou různé a mají dobré terapeutické účinky na RA (Nandi et al., 2008), ne vždy však bohužel také na pacienty. Všichni léčení trpí výraznými nežádoucími účinky, někdy velmi závažnými: Scheinfeldův přehled zahrnuje přibližně 150 publikací a uvádí případy vzniku lymfomu, mnohočetného myelomu, městnavého srdečního selhání, demyelinizačního onemocnění, invazivní plísňové infekce, infekce způsobené



**obr. 1:** Revmatoidní artritida – rozšiřování interfalangeálních a metakarpofalangeálních lézí (A–D). Revmatická choroba obecně nezasahuje pouze páteřní klouby. Nejčastějšími lokalizacemi revmatoidní artritidy jsou zápěstní klouby, ruce, lokty, kolena, ramena a kotníky.



dalšími oportunními patogeny a exacerbace TBC. Autor píše, že „*ve spolupráci s různými specialisty je třeba velmi pečlivě zvážit rizika.*“

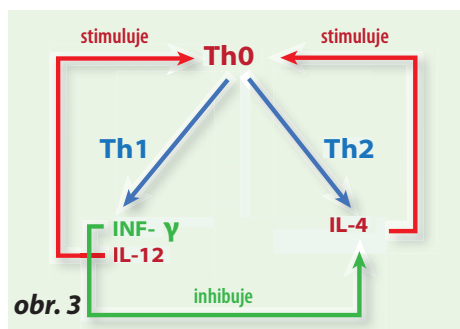
Potvrzují jeho slova v jedné své publikaci (Milani, 2010): „*Léčebná intervence prostřednictvím pouze jednoho selektivního mechanismu je sice teoreticky v pořádku, nenabízí však možnost působení na celou komplexní síť, jehož cílem je vyrovnaní působení více faktorů. Výsledek jejich působení je dosažitelný a obvykle i dosažený prostřednictvím synergické spolupráce buněk s různým působením, jako jsou např. imunokompetentní buňky, v různém čase, všechny však zaměřené na neutralizaci ne-já či modifikovaného já, a proto nepoznatelného a nepoznaného.*“

Toto tvrzení se ukázalo jako pravdivé: po počátečním nadšení z možnosti využití nových „biologických“ (*sic!*) molekul – jak se bohužel chybně definují – lékaři dobře zvážili biologická rizika a přínosy blokátorů prozánětlivých cytokinů ve farmakologických dávkách, neboť:

- nelze doporučit úplné zablokování byť **jedineho cytokinu;**
- **nejsou** vždy **účinné;**
- mají závažné **nežádoucí účinky;**
- jsou potenciálně nebezpečné/**velmi nebezpečné.**

Nakonec se proto vrátili k předepisování kortikosteroidů a přípravků jako methotrexát, cyklosporin A, leflunomid, sulfasalazin apod. (srov. Breedveld and Dayer, 2000; Cutolo and Traub, 2001). Ovšem i tyto přípravky mívají nežádoucí vedlejší účinky, také proto, že se předepisují v kombinaci, takže lékaři často musí terapii či dávkování upravovat (snižovat dávky) a hledat kompromis mezi přijatelnou léčbou onemocnění a velmi variabilní reakcí organismu konkrétních pacientů. Velmi často není jednoduché přizpůsobit léčebné protokoly – nezbytné v rámci výzkumu – každodenní klinické praxi.

Dnes víme, že revmatoidní artritida je onemocnění pocházející ze špatné regulace T-lymfocytů a že dobrý biologický prostře-



obr. 3

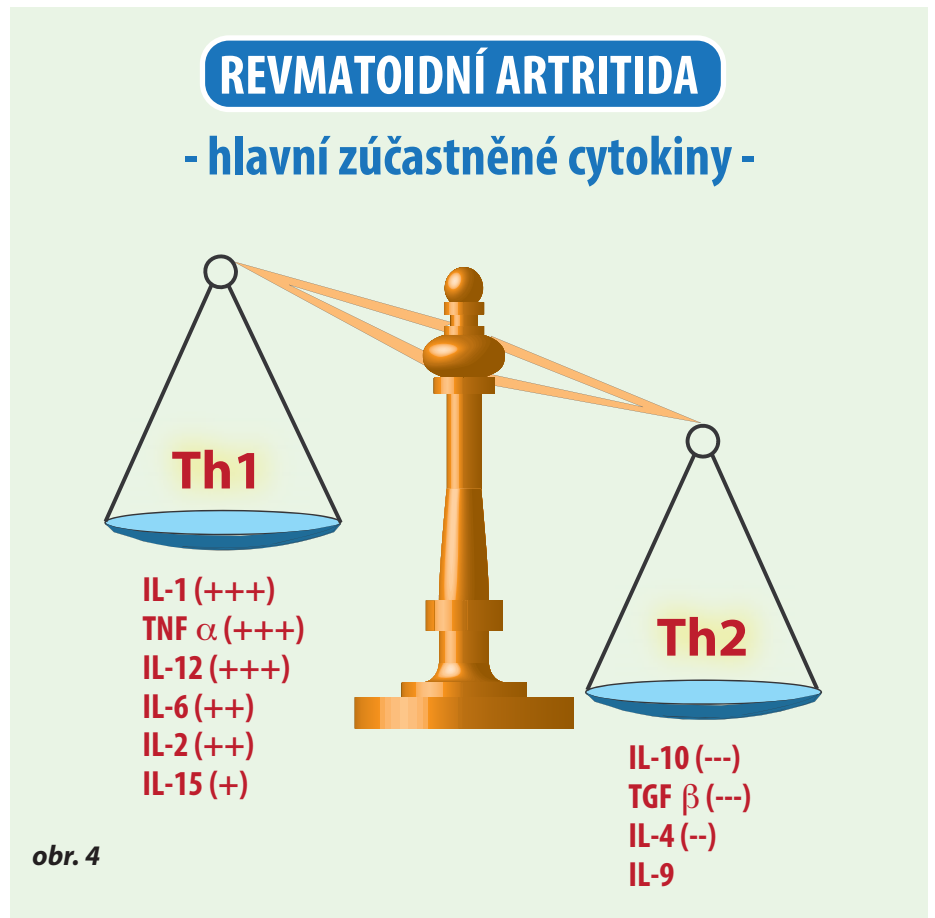
dek pro zajištění optimální funkce imunitního systému spočívá v nastolení rovnováhy mezi buněčnou (Th1) a humorální (Th2) imunitou (obrázek 3).

**Hyperexprese jedné složky imunitního systému inhibuje složku druhou.** Prosim čtenáře, aby měl tento jednoduchý poznatek neustále na paměti, pomůže mu to správně pochopit následující výklad.

V případě **revmatoidní artritidy**, jež představuje onemocnění s multifaktoriální etiologií, dochází k **hyperexpresi (up-re-**

Protizánětlivé cytokiny Th2 misky vah (IL-10, TGF-β) s inhibičním působením na IL-1Ra dokáží jen velmi zřídka vrátit obě strany imunitní váhy do rovnovážné polohy, takže zánětlivé onemocnění propuká a dále se rozvíjí.

Na systémové úrovni přispívá IL-1 ke vzniku únavy spojené s anemií z nedostatku železa způsobené přetížením hepatocytů, difuzní myalgie, horečky, deprese apod. (srov. Milani, 2007). Tento výrazný prozánětlivý účinek IL-1 spočívá v působení na aktivaci genů pro COX-2 a syntézu oxidu dusnatého (NO), což posléze vede k vytváření prostaglandinu E2 (PGE2) (obrázek 5).



obr. 4

*Poznámka: pokud má jedna miska váhy Th1/Th2 větší „hmotnost“ než druhá (cytokiny této misky jsou hyperexprimovány), měla by zřejmě být znázorněna níže než ta druhá. Abychom se však vyhnuli možným omylům, zapamatujme si: miska výše – cytokiny misky jsou hyperexprimovány = up-regulovány.*

**gulaci) cytokinů Th1** misky vah [IL-1, TNF-α (secernované monocyty/makrofágy) a IL-12: +++; IL-6, IL-2 a IL-8 (chemokin): ++; IL-15: +] na lokální (klouby a periartikulární tkáň) a systémové úrovni (obrázek 4). Koncentrace těchto cytokinů je vyšší (up-regulace) v případě horšího klinického obrazu a v zánětlivých fázích chronických forem choroby.

Dinarello (2002) prokázal, že prozánětlivá aktivita IL-1 souvisí také s aktivací adhezních molekul (VCAM-1 a ICAM-1). Na lokální úrovni přispívá IL-1 ke vzniku artralgií, laxnosti vazivového aparátu, svalové atrofii, a především k destrukci kostí a chrupavek (Clifton and Bingham, 2002).

Goldbing (2000) ukazuje, že při revma-

**Literatura:**

Betterelli E. et Al. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. **Current opinion in Immunology**, 2007, 19: 652-7.

Birbaum H. et Al. **Current Medical Research and Opinion**; Vol. 26: 77-90, 2010.

Breedveld F.C., Dayer J.M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, 2000; 59: 841-9.

Cauli A., Yanni G., Panayi G.S. Interleukin-1, interleukin-1 receptor antagonist and macrophage populations in rheumatoid arthritis synovial membrane. **Br. J Rheumatol**, 1997; 36: 935-40.

Clifton O., Bingham L. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. **J Rheumatol**, 2002; 29: 3-9.

Cutolo M., Straub R.H. Antiinflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 2001; 60: 729-35.

Cutolo M., Straub R.H., Masi A.T., Bijlsma J.W.J., Lahita R., Bradlow H.L. – Altered Neuroendocrine Immune (NEI) networks in rheumatology. **Ann NY Acad Sci**, 2002; 966; XIII.

Cutolo M. – IL-1Ra: il suo ruolo nell'artrite reumatoide. **Reumatismo**, 2004; 56 –N1 (Suppl.1): 41-45.

Dinarello C. A. – The IL-1 family and inflammatory diseases. **Clin Exp Rheumatol**, 2002; 20: 1-20.

Goldring S.R. Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis: what is really happening? **J Rheumatol Suppl**, 2002; 29: 44-8.

Kalden J.R. Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. **Curr Opin Rheumatol**, 1998; 10: 174-8.

Milani L. – I tre cerebrotipi umani: riflessioni sulla loro funzione neurobiologica. **La Med. Biol.**, 1994/3; 35-41.

Milani L. Terapia nosodica locale per il controllo delle poussés infiammatorie in casi di poliartrite cronica primaria. **La Med. Biol.**, 1996/3; 47-53.

Milani L. Terapia dell'invecchiamento della matrice: la ricarica dell'orologio biologico. **La Med. Biol.**, 2004/4; 17-25.

Milani L. I motori messaggeri dell'infiammazione in Medicina Fisiologica di Regolazione Nuove idee e medicinali innovativi. **La Med. Biol.**, 2007/4; 41-52.

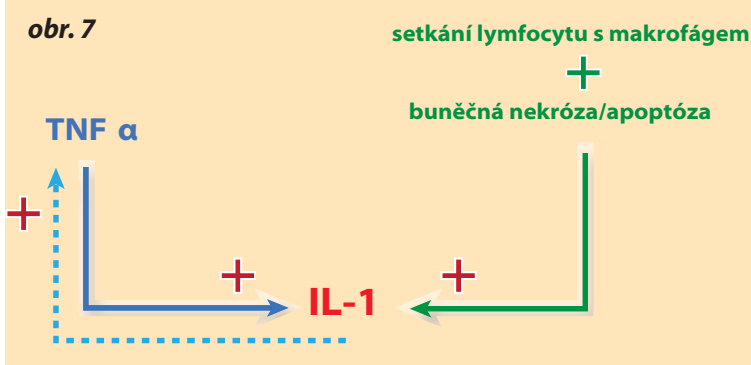
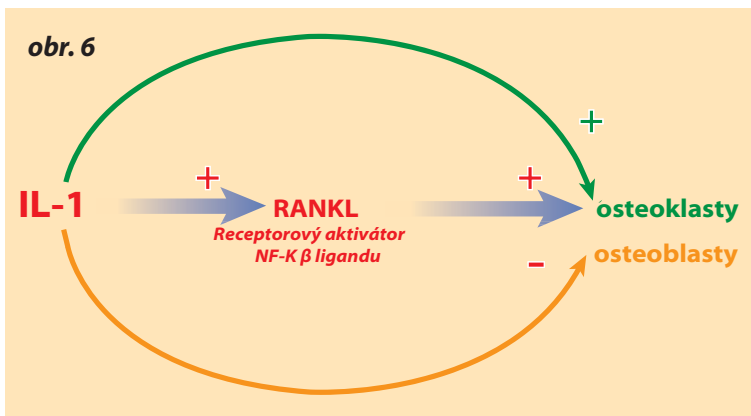
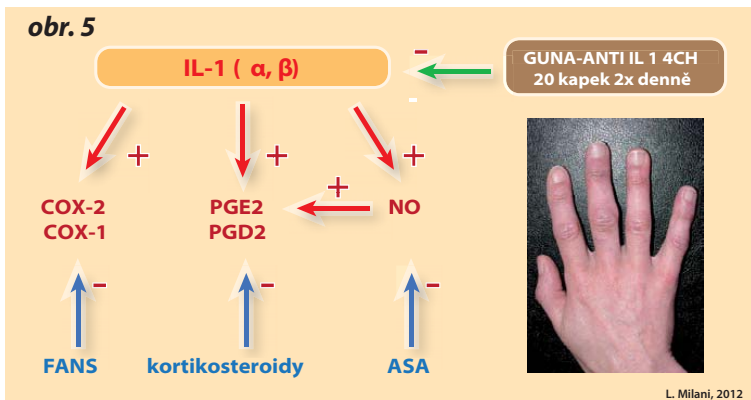
Milani L. Dalla Immunoterapia alla Micro-Immunoterapia. Genialità ed attualità delle formazioni fisiologiche. **La Med. Biol.**, 2010/1; 3-13.

Nandi P. et Al. Disease-modifying antirheumatic drugs other than methotrexate in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. **Current opinion in rheumatology**; 2008, 20 (3): 251-6.

Scheinfeld N. A comprehensive review of evaluation of the side effects of the TNF $\alpha$  blockers etanercept, infliximab and adalimumab. **Jour. Dermat. Treat.**, 2004, Vol 15, No 5; 280-294.

Straub R., Cutolo M. Impact of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axes and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: a systemic pathogenic view point. **Arthritis Rheum**, 2001; 44: 493-507.

Subramanian S., Rohini H. **US Musculoskeletal Review**, 2010; 5(1): 33-35.



toidní artritidě je úbytek kostní tkáně (osteolyza) způsoben hyperaktivitou osteoklastů spojenou s apoptickou inhibicí osteoblastů (**obrázek 6**).

Expresi IL-1 ovlivňuje TNF- $\alpha$  a další faktory (**obrázek 7**). Nezapomínejme, že zánět je jediný proces probíhající v tkáních, jehož prostřednictvím se organismus snaží eliminovat každý exogenní a endogenní stresor. Je to také jediný proces, obdivuhodným způsobem vytvořený evolucí, který organismus využívá při odstraňování disonancí všech možných druhů (bakterie, viry, houby, parazité, cizorodá tělesa, cizorodé buňky či buňky nerozpoznané jako vlastní, nekrotické tkáně apod.), tj. všech

cizorodých objektů porušujících homeostázu organismu, tedy každého agens nebezpečného či potenciálně nebezpečného pro tělesnou integritu člověka a tím i celého druhu. Imunitní systém v sobě integruje celou řadu funkcí a není v tomto ohledu nijak pozadu za nervovým systémem, s nímž ho spojuje nejedna funkční podobnost (Milani, 1994).

Není náhodou, že zcela typickým prozánětlivým cytokinem je právě IL-1, jenž se v organismu nachází ve **dvou formách** (IL-1 $\alpha$  a IL-1 $\beta$ ), a že existují **dva typy** membránových receptorů pro IL-1: typ I (IL-1R1) a typ II (IL-1R2). Úloha IL-1R2 je doposud neznámá, receptor nepř-

náš žádný signál a je v podstatě zcela neaktivní.

Vysoké hladiny IL-1 $\beta$ , IL-1Ra (přirozený inhibitor receptoru pro IL-1, jeho hladina je ale příliš nízká na to, aby mohla výrazně ovlivnit fyziologické působení IL-1) a rozpustných forem receptoru pro IL-1 typu I a typu II se vždy vyskytují v synoviální tekutině pacientů s RA (Cauli et al., 1997).

Z toho, co jsme si řekli, vyplývá, že současný konvenční přístup k léčbě revmatoidní artritidy (riskantní, a proto lékaři částečně opuštěný) se soustřeďuje na vytváření **anti-TNF- $\alpha$**  a **anti-IL-1** (blokátor) látek. Naděje byly velké, výsledky jsou však nedostatečné a postupy rizikové.

Léčebný přístup fyziologické regulační medicíny (FRM) k revmatoidní artritidě je zcela odlišný. S přihlédnutím k tomu, že dobře fungující imunitní systém je **fyziologickým** důsledkem rovnováhy obou misek Th1/Th2 váhy, se došlo k závěru, že namísto snížení hladiny up-regulovaných Th1 cytokinů aplikací inhibitorů Th1 (jako v případě konvenční strategie) by bylo možno efektivněji dospět ke stejnému výsledku **zvýšením koncentrace down-regulovaných Th2 cytokinů**. Tím organismu vlastně poskytneme to, co postrádá – **opačné působící cytokiny** k up-regulovaným cytokinům, jež jsou příčinou propuknutí choroby, a to v koncentracích rozeznatelných organismem, od mikromolů ( $10^{-6}$  = milióntiny molu) až po nanomoly ( $10^{-9}$  = miliardtiny molu) =  $10^{-8}$  = D8 = **4CH**.

Snížení hladiny TNF- $\alpha$  nedosáháme jeho inhibicí, ale obnovením rovnováhy s ostatními cytokiny podáváním IL-10 (zředění 4CH) a TGF- $\beta$  (transformující růstový faktor, zředění 4CH), čili vlastně podáváním Th2 cytokinů (TNF- $\alpha$  produkují Th1 buňky).

Pro zodpovědná a účinná předepisování léčivých přípravků jsou zcela nezbytné určité vědecké poznatky. Pro revmatoidní artritidu (1. terapeutický cyklus) platí ovlivnění imunitního systému:

a) podáváním cytokinů Th2 subpopulace (TGF- $\beta$ , IL-10, IL-4);



b) podáváním antagonisticky působícího cyto- kinu proti Th1 (anti-IL-1).

#### Konkrétně:

- první dva měsíce terapie:
  - GUNA-TGF BETA 1 4CH** 15–20 kapek 2x denně v 9 a 21 hodin
  - + **GUNA-Interleukin 10 (IL-10) 4CH** 15–20 kapek 2x denně v 10 a 22 hodin;
- 3.–4. měsíc terapie:
  - GUNA-Anti IL 1 4CH** 15–20 kapek 2x denně v 9 a 21 hodin
  - + **GUNA-Interleukin 10 (IL-10) 4CH** 15–20 kapek 2x denně v 10 a 22 hodin;
- 5.–6. měsíc terapie:
  - GUNA-Anti IL-1 4CH** 15–20 kapek 2x denně v 9 a 21 hodin
  - + **Guna-Interleukin 4 (IL-4) 4CH** 15–20 kapek 2x denně v 10–22 hodin.

Připomínám, že pokud jde o **osteolýzu** proximálního a distálního konce kostí tvořících kloub zasažený zánětlivým procesem revmatoidní artritidy (**obrázek 9**), patří mezi cytokiny zodpovědné za osteolýzu především TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-7 a IL-17, zatímco cytokiny inhibující osteolýzu jsou IL-10, INF- $\gamma$  a IL-4.

V případech nově či relativně nedávno vzniklé revmatoidní artritidy (od 0 několika měsíců až po 5–6 let) je možné osteolýze zabránit pomocí **Guna-IL 4**, **Guna-IL 10** a **Guna-Anti IL 1** (všechny ve zředění **4CH**), které se však používají již v rámci obecného terapeutického plánu (srov. výše).<sup>2, 3</sup> dle naší osobní zkušenosti jako efektivní prostředek proti osteolýze prokázalo podávání **Guna-IL 1 beta 4CH** 10 kapek 2x denně + **Guna-IL 7 4CH** 10 kapek 2x denně (zánětlivě Th1 cytokiny).

Vypadá to jako paradox (je mi to naprosto jasné). Přesto jsme však v těchto případech nedosáhli nejlepších výsledků podáváním opozitních cytokinů (Th2), nýbrž těch cytokinů (Th1), které před určitou delší či kratší dobou stály za projevem symptomů osteolýzy. Pokud bude tato zkušenost potvrzena systematickým pozorováním, budeme mít před sebou zajímavý paradox: bylo by to, jako kdyby prostřednictvím podávání fyziologických dávek prozánětlivých cytokinů v době stabilizace zánětlivých procesů a za vzniku osteolýzy došlo k „osvětlení vzpomínek“ na nárůst hladiny cytokinů, které způsobily zánět a stimulovaly osteoklasty v okamžiku propuknutí onemocnění, jeho rozvoje a stabilizace.

Víme, že IL-1 stimuluje výměnu kolagenu a glykoproteiny, které vážou vápník (up-regulovaný IL-1: osteolýza; IL-1 v normě: osteogeneze). Anti-IL-1 je účinný jako protizánětlivý cytokin

v akutní fázi, nikoli však ve fázi chronické, v níž je účinnější IL-10 (málo účinný v akutní fázi). Rovněž nesteroidní protizánětlivé léky jsou účinnější v akutní fázi než ve fázi chronické.

Je samozřejmé, že se nemusí ani nesmí přerušit probíhající klasické léčba. Doporučuji snížit dávky léků o **25 %**, jakmile v průběhu bioregulační terapie (FRM) pozorujeme první zlepšení klinického stavu. Když selepší výsledky specifických krevních testů na revmatoidní artritidu a symptomy se daří držet pod kontrolou, snížíme dávkování o **50–75 %**. Tímto způsobem se výrazně omezují nežádoucí vedlejší účinky klasických léků a terapie se doplňuje léčbou účinnými léčivými přípravky bez nežádoucích vedlejších účinků (vysoká bezpečnost přípravků).

### Vlastní zkušenosti

V závěru svého článku se stručně zmíním o jednom „zvláštním“ případě, který jsem měl možnost pozorovat před 20 lety. V té době jsem léčil lokální symptomy revmatoidní artritidy podle svého vlastního postupu: interfalangeální, metatarsofalangeální obstrukce apod. dvěma injektabilními nosody (Febris wolhynica –Injeel forte + Brucella abortus Bang –Injeel forte), alternativně s obstrukcí Cartilago suis–Injeel. Pacient doplňoval ambulantní léčbu postupnou autohematerapií s Echinacea comp. 1 ampule + Psorinoheel® N 1 ampule. Domácí terapie se zaměřovala na detoxikaci mezenchymu, která je zvláště účinná, protože revmatoidní artritida je onemocnění pojivové tkáně/mezenchymopatie (Milani, 1996).

Výsledky léčby byly dobré, podpořené snížením dávek klasických léků, které pacientky užívaly, až o 50%. První terapeutické úspěchy bylo obecně možné pozorovat po 3–4 sezeních (1 x týdně) a pacientky byly spokojené, navzdory tomu, že obstrukce edematické periartikulární tkáně (někdy fibrotické) byly bolestivé.

Na vyšetření přišla mladá žena (39 let), trpící již od svých 15 let zvláště agresivní formou revmatoidní artritidy, třebaže již mnoho let každý den užívala vysoké dávky kortizonu a metotrexátu. Revmatolog, který ženu léčil (nejdůležitější postava italské revmatologie té doby) již ztratil veškerou naději, veškeré své nesporné kompetenci a zkušenosti navzdory, že by její chorobu mohl kontrolovat, a poslal ji ke mně na „akupunkturní sezení“.

Pacientka se dostavila do mé ordinace a já jí doporučil výše popsanou terapii. Po třech sezeních pacientka hovořila o „mimořádném“ zlepšení bolesti a raní ztuhlosti v kloubech. Kontaktoval mě i sám revmatolog, který ji léčil,

protože byl velmi překvapený rychlým zlepšením zdravotního stavu pacientky, ta mě však již v ordinaci nenavštívila, pouze mi oznámila, že pokračovat v léčbě je zbytečné, protože se cítí dobře a je spokojená s dosaženým výsledkem. Po asi čtyřech letech jsem pacientku viděl znovu, protože se už asi měsíc cítila velmi špatně a přála si vrátit se k přerušené lokální terapii. V průběhu rozhovoru vyšlo najevo, že před měsícem si poprvé povšimla bílých „nudliček“ ve stolici, které parazitologické testy určily jako proglotidy *Taenia saginata*, vypuzené farmakologicky. Pacientka dále udávala, že od té doby, co se na mě před čtyřmi roky obrátila kvůli léčbě, se až do vypuzení parazita cítila velmi dobře a výrazně omezila klasickou léčbu. Rovněž výsledky hematologických testů na revmatoidní artritidu, které její lékař pravidelně vyžadoval, se blížily normálním hodnotám.

Takřka jako kdyby střevní parazitóza „vyléčila“ revmatoidní artritidu!

V té době nebyla rovnováha Th1/Th2 definována tak jako dnes. Díky současným poznatkům víme, že v důsledku infestace červy řídí Th0 buňka skrze IL-4 svou diferenciaci převážně směrem k **polaritě Th2**: humorální imunita, B buňky a eozinofily, produkce IL-3, IL-5, IL-6, IL-10. Zvýšení hmotnosti Th2 mísky vah snižuje hmotnost Th1 mísky vah, up-regulované v průběhu revmatoidní artritidy, čímž podobně jako ve spojených nádobách obnovuje rovnováhu.

Velmi rychlé (a proto podezřelé) zlepšení zdravotního stavu pacientky během pouhých tří sezení pravděpodobně nezáviselo na **mé** léčbě, ale na přítomnosti tasemnice v **jejím** organismu: opětovná léčba po čtyřech letech až do ukončení terapie měla příznivé výsledky, mimořádných výsledků prvních tří sezení se však dosáhnout nepodařilo.

Výskyt revmatoidní artritidy v dospělé populaci v USA je dvojnásobný (2 %)(Birbaum et al., 2010) v porovnání s populací v Asii (Subramanian and Rohini, 2010). Asie je kontinentem, v němž jsou infestace – rovněž mnohočetné – z hygienických důvodů velmi časté, možná však se jedná pouze o koincidence, nad níž je třeba se zamyslet.

Je jasné, že terapie revmatoidní artritidy nemůže spočívat v podávání vajíček tasemnice, takže bychom museli volit mezi menším ze dvou zel – jako Schopenhauerovi dikobrazi –, nicméně by to mohlo mít zajímavé terapeutické důsledky.

Dva nosody, kterými jsem po více než 10 let lokálně léčil pacienty s revmatoidní artritidou, kteří přišli do mé ordinace, se již dále nevyrábějí. To vůbec nevádí – v dnešní době máme léčbu cytokiny.

Redakčně upraveno a zkráceno