

# SYMPTOMY ZÁNĚTU A JEJICH VÝZNAM

Zvládání zánětlivých symptomů v rámci medicíny nízkých dávek (Low Dose Medicine)  
Nové perspektivy farmakologické terapie akutních a chronických zánětlivých onemocnění



**Alessandro Perra,**  
vědecký ředitel, Guna S.p.a.

## Abstrakt

C. S. F. Hahnemanna (otce homeopatie), H. H. Reckewega (otce homotoxikologie) a R. Adera (otce konceptu P.N.E.I.) spojuje tenké vlákno: interpretace symptomu jako epifenoménu celkové nerovnováhy organismu a jako manifestace změněné reaktivity neboli jako posunu homeostatické rovnováhy či změny životní síly.

Všechny zmíněné velikány medicíny spojuje společný pohled na zánětlivý proces. Viděli v něm převahu pozitivního významu (téměř terapeutického) nad negativním (patologickým) a jeho nenahraditelný význam pro udržování podmínek homeostázy. Mnoho let po těchto revolučních zjištěních se dnes hovoří o fyziologickém zánětu a stále větší důraz se klade na pojem „rezoluce zánětlivého procesu“, namísto pouhého „protizánětlivého zásahu“.

Pochopení jemných neuro-imuno-endokrinních mechanismů v pozadí vzniku, rozvoje a vymizení zánětlivého procesu společně s poznatky o účinku low dose léčivých přípravků, jako je Guna-Flam, otevřelo nový prostor pro terapii akutních a chronických zánětů, která plně respektuje fyziologii zánětlivých procesů a nemá žádné nežádoucí účinky.

**Klíčová slova:** symptom, zánět, low dose, imunoflogosis, cytokiny, Guna-Flam

## BIOLOGICKÝ VÝZNAM SYMPTOMU A ZÁNĚTU

Symptomy představují cosi jako identifikační doklad nemoci, jsou jediným výrazovým prostředkem chorobného procesu, slovy, jimiž se

nemoc sama popisuje. Je proto zřejmé, že když utlumujeme či paliativně tišíme symptomy, vzdáváme se pochopení choroby samotné.

## POZITIVNÍ A NEGATIVNÍ HODNOTA SYMPTOMU

První, kdo si uvědomil neocenitelnou sémiotickou hodnotu symptomů v celém spektru jejich výrazových možností, byl nepochybně C. S. F. Hahnemann, který svou interpretací symptomů (podobně jako Carl Gustav Jung svou interpretací snů) vytvořil vlastní diagnostický a terapeutický model: homeopatii.

Není náhodou, že vyšetření u homeopata se označuje jako „výslech“ (jistý druh „lovu na symptomy“) a systematický sběr symptomů jako „repertorizace“.

U Hahnemanna si můžeme povšimnout takřka nutkavého přístupu k vyhledávání symptomů a známek mánie v jejich definování. Právě v tom však spočívá genialita saského lékaře; v tom, že v době, která pro medicínu ještě představovala středověk a v níž byla etiologie nemocí převážně neznámá, pochopil sémantický význam symptomů jako výrazů **změn ve fyziologických procesech** pacienta v odpovědi na konkrétní patogenní noxy (pro něj v té době neznámé) čili nadměrného či nedostatečného vyjádření určitého znaku, určitého životního procesu.

Hahnemann do svých úvah zavedl jeden spekulativní prvek navíc: subjektivitu symptomu, vyjádření specifických reaktivních vlastností pacientů, jedinečný a neopakovatelný produkt jeho organo-antropometrického nastavení. Hahnemann byl dítětem své doby, a proto tyto individuální vlastnosti definoval jako „životní sílu“ (jistá vis, díky níž pacienti jazykem symptomů vyjadřují změny své životní síly odpovídající různým chorobám). Tím vlastně poprvé v dějinách medicíny označil symptomy, jakožto vis, nejen jako negativní, ale také **pozitivní projev**. Jak léta ubíhala, ze životní síly z konce 18. století se stala „reaktivita“ H. H. Reckewega z 50. let 20. století a „expressivita P.N.E.I.“ Adera z počátku 80. let 20. století.

Velcí lékaři chovali symptomy vždy ve velké vážnosti: pozorují je, interpretují, nechají se jimi vést při stanovení diagnózy nemoci, jež je příčinou jejich projevu. Správná diagnóza (... kolik medicínského umu je třeba na provedení diferenciální diagnostiky!) je **prvním krokem ke správné léčbě**.

Můžeme snad zpochybňovat tyto poznatky dobré lékařské praxis? Uvažujme: proč mezinárodní směrnice doporučují čekat 72 hodin před započatím léčby antibiotiky? Nebo proč Pediatrics vyzývá k nepodávání antipyretik dětem, pokud tělesná teplota nepřekračuje 39° C? Mělo by nás to vést k přemýšlení o roli a významu symptomů v medicíně.

Proč dnes lékařská sémiotika zůstává i nadále nepovinným doplňujícím kurzem na velké řadě lékařských fakult? Staly se snad sympto-

my „doplňkem“ pedantského hledání etiologie chorob? Můžeme zde citovat Pasteura: je důležitější bakterie (příčina), nebo individuální lidská bytost (a její symptomy)?

**Původem všech nejasností** v interpretaci významu symptomů je nepoddajnost a radikalizace různých názorových postojů a lékařských škol. **Symptomy jsou „dobré“ pro jedny, „špatné“ pro druhé.** Symptomy však nejsou ani dobré, ani špatné, nebo pokud chceme, mohou být dobré a mohou být špatné; nejsou ničím jiným než projevem fyziologických procesů. Správná otázka spíše zní: **kde se nachází hranice mezi pozitivním a negativním významem symptomů?**

- Všem je jasné, že například symptom horečky (calor) má pozitivní hodnotu (jedná se o první a nejdůležitější obrannou odpověď organismu, již se pokouší zneškodnit patogenní noxu). Jde mimo jiné pouze o posun výše jednoho z životních parametrů (teplota) vzhledem k homeostatickému rozsahu. Můžeme ale tvrdit, že tělesná teplota 40° C má pozitivní hodnotu, a není proto nutné přistoupit ke „korektivnímu“ farmakologickému zásahu?
- Jistě, bolest (dolor) má pozitivní fyziologický význam: zabraňuje například tomu, aby pacient příliš pohyboval zraněnou paží, zhoršil tak své zranění a celkovou prognózu uzdravení. Jakmile se však dolor změní v utrpení, je smysluplné nepodávat pacientům žádné bolest tišící látky?
- *Hypermesis gravidarum* je nepříjemný symptom, s nímž je třeba bojovat, nebo má hluboký antropologický a fylogenetický význam (a dokazuje, jak je příroda dokonalá), kdy „nutí“ matku k pomalejšímu životnímu stylu v nejdělitelnějším okamžiku formování nového lidského života?
- Jsou symptomy menopauzy dobré či špatné? Mají nějaký fylogenetický význam, nebo jsou znamením nějaké choroby? Vynechání menstruačního krvácení v menopauze má hluboký antropologický význam: nemůže vznikat nový život od okamžiku, kdy ho ženský organismus není nadále schopný udržet. Můžeme ho považovat za špatný symptom?

Lze však považovat návaly horka za pozitivní, neboť jsou projevem fyziologických, nikoli patologických procesů? Zeptejme se na to manažerky během porady vedení. Nebo jiný příklad, můžeme projevy osteoporózy v menopauze chápat jako nevyhnutelné fyziologické projevy?

## FYZIOLOGIE NEBO PATOLOGIE SYMPTOMU?

Hranicí mezi pozitivní a negativní hodnotou nějakého symptomu, mezi separující symptomy na vhodný fyziologický projev a na ty, jež se staly negativním patologickým znakem, je jejich trvání a/nebo ztráta schopnosti autobioregulace organismu a jeho homeostatických kontrolních systémů. Jedná se o dva prvky, jež z projevu lidské fyziologie – symptomu (nic víc než životní parametr) – činí příznak nějaké choroby.

Pomysleme na zánět, na jeho mechanismy, projevy a symptomy (*calor, dolor, rubor, tumor, fluor, functio laesa*), jež jsou jeho identifikačními znaky a „teploměřem“ jeho pozitivního či negativního významu. Zánět můžeme považovat za paradigmatické vyjádření našich tvrzení:

- je to fyziologický obranný mechanismus
- je řízený biomolekulami (neuropeptidy, hormony, cytokiny, růstové faktory).

Je to tedy pozitivní a fyziologický proces. Kdy však ztratí svou pozitivní konotaci a sám se stane patologickým stavem? Kdy jeho projevy vedou k *functio laesa*? V okamžiku, kdy „během odvěké války mezi dobrem a zlem“ flogogenní trigger „přemůže“ svou intenzitou a trváním adaptivní mechanismy organismu nebo když tyto mechanismy (řízené systémy homeostatické kontroly) ztratí svůj fyziologický potenciál (stres systému P.N.E.I.).

Zánětlivý proces se spouští v okamžiku, kdy nějaký stresor naruší homeostatickou rovnováhu: komplexní síť obranných mechanismů se aktivuje, aby ho neutralizovala („jsme stvořeni, abychom byli zdraví“). Precizní chronobiologie jako dokonalý pacemaker řídí zapojování různých prozánětlivých molekul, jako jsou hormony (např. kortizol) a prozánětlivé cytokiny, jež jsou zodpovědné za projev zánětlivých symptomů; (jsou v této fázi pozitivní nebo negativní?). Pouze poté, co došlo k završení důležitého, dokonale načasovaného neuro-imuno-endokrinního procesu neutralizace flogogenního stresoru, vstupují do hry další biologické protizánětlivé molekuly, které působením na molekuly z předchozí fáze, jež správně – všimněme si dobře – podporovaly zánětlivý proces, zánět „uhasí“.

**A právě v tomto okamžiku dochází k přechodu od „pozitivního“ symptomu (dobro) k symptomu negativnímu (zlo):** když fyziologické zdroje (autogenní protizánětlivé molekuly) nejsou schopné přirozeným způsobem „potlačit“ zánětlivé symptomy. Je to přesně v tomto okamžiku, kdy se z „dobrého“ symptomu stane symptom „zlý“. A právě v tomto okamžiku je nutný korektivní farmakologický zásah. Pokud k němu nepřistoupíme, vedlo by to k progresi choroby, funkčním a strukturním poškozením.

## PŘEVAHA SYMPTOMU NAD ETIOLOGIÍ

Identická etiologická příčina může vést k projevu různých symptomů a vzhledem k tomu, že symptomy popisují choroby, také k velmi rozdílným chorobám. Pomysleme např. na Crohnovu nemoc a na revmatoidní artritidu nebo na alergické astma a atopickou dermatitidu. Crohnovu nemoc můžeme chápat jako revmatoidní artritidu střeva a revmatoidní artritidu jako Crohnovu nemoc kloubů. Podobně lze chápat alergické astma jako atopickou dermatitidu bronchů a naopak. Částečně jde o tytéž choroby. V čem je rozdíl? V použití názvu různých tkání při popisu onemocnění, zpráva je však totožná. Bronchy křičí bolestí ve svém vlastním jazyce (bronchospasmus), neboť je to jazyk, jemuž rozumí, zatímco kůže „křičí“ v jiném „jazyce“ (svědění a zčervenání), neboť jiná slova nezná. Zpráva (epiopatogeneze) je však totožná: „není mi dobře“, liší se pouze jazyk, v němž je zpráva vyjádřena (symptomy).

Pouze pochopení jazyka (sémiotika) nám může pomoci pochopit zprávu. Jestliže symptomy představují slova, jimiž se určitá nemoc popisuje, je to jako kdyby každá tkáň či orgán hovořil odlišným jazykem, třebaže popisuje tutéž nemoc. Symptomy jsou jazyky orgánů.

Třebaže jsou symptomy lokalizované v nějaké konkrétní tkáni či orgánu, jejichž fyziologických změn jsou projevem, jsou pouhými epifenomeny obecné nerovnováhy organismu. Pouze pokud je vztáhneme k dalším znakům, můžeme je pochopit v jejich celistvosti. Platí však také, že i když jsou lokalizované v nějaké konkrétní tkáni či orgánu, narušují celkovou homeostatickou rovnováhu organismu.

## NOVÉ PŘÍSTUPY K ZÁNĚTLIVÝM ONEMOCNĚNÍM V RÁMCI MEDICÍNY NÍZKÝCH DÁVEK (LOW DOSE MEDICINE)

Pouze malé množství fenoménů, jako je ten zánětlivý, takřka paradigmaticky představuje pozitivní povahu symptomu jako obranné, biologicky příhodné odpovědi organismu proti patogenní noxe. Zatímco pro Hahnemanna „noxa není nic a půda všechno“ a zatímco v následujících letech se ustrnulo ve slepém a nemilosrdném boji proti „mikrobovi“, podle Reckewega je chorobu třeba interpretovat jako výsledek interakce mezi patogenní noxou, faktory prostředí a především **reaktivitou (zánětlivou schopností organismu): její fyziologický spouštěč totiž představuje mechanismus, díky němuž organismus plní svůj úkol obnovování a udržování svého dobrého zdravotního stavu. Udržování a obnovování: dva výrazy s hlubokým biologickým významem.**

- **Udržování:** I když jsme dokonale zdraví, probíhají v našem organismu zánětlivé procesy. **Musí** v něm probíhat, neboť představují jediný způsob neutralizace toxických faktorů (dnes jim říkáme „stresory“), které nevyhnutelně pronikají do „otevřeného systému“ lidského organismu. Mírné záněty jsou například nezbytné na úrovni střevní sliznice, kde zajišťují správnou funkci střev a nutnou imunotoleranci (Collins S M, Bercik P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. *Gastroenterology* 2009; 136:2003-2014). Není náhoda, že se dnes hovoří o „fyziologickém zánětu“. Dochází k tomu každý den, nikdo z nás si však nemyslí, že „má zánět“, „nepozoruje“ žádný zánětlivý symptom, a už vůbec nepomyšlí na to, že by si vzal nějaký protizánětlivý lék.
- **Obnovování:** Když zánětlivý účinek nějakého toxinu překročí kontrolní schopnost obranných mechanismů, je organismus nucen posílit svou zánětlivou odpověď. Metaforicky řečeno, musí povolit kohoutek svým zánětlivým schopnostem. Pouze v tomto okamžiku se začnou projevovat zánětlivé symptomy a je to právě v tomto okamžiku, kdy začneme zánět chápat jako patologický proces. Hodnota procesu „udržování“ a „obnovování“ je však stejná: obrana, neutralizace a eliminace stresoru.

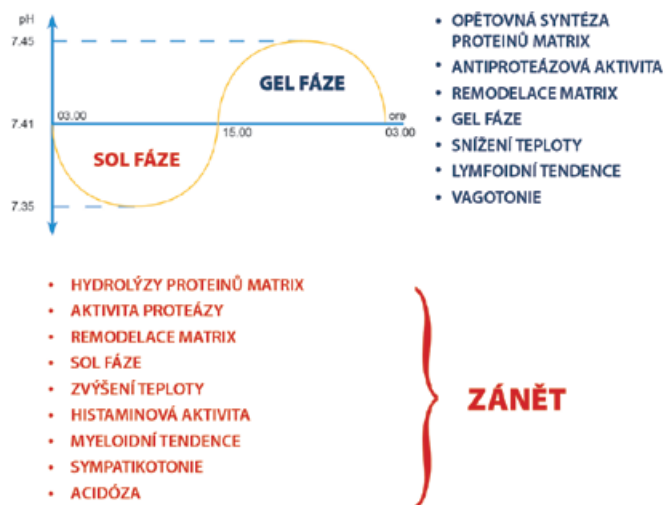
Reckewegova genialita mu umožnila anticipovat dnešní moderní interpretaci zánětlivého fenoménu: **je to dokonale fyziologický mechanismus řízený neuro-imuno-endokrinně a kontrolovaný metabolicky.** Zánět je dokonale „biologically correct“ mechanismus vyžadovaný samotným organismem, který ho spouští, rozvíjí a utiňuje.

Neuro-imuno-endokrinní kontrola není jediným řídicím mechanismem zánětlivého procesu: k rozvoji „zdravého“ zánětu je potřebné metabolické prostředí, v němž převažuje acidóza nad alkalózou, bitevní pole (extracelulární matrix) v převážně sol, nikoli gel fázi, v němž sympatický tonus převažuje nad vagálním, teplota roste apod. S odkazem na tradiční čínskou medicínu (TČM) bychom mohli říci: prostředí, v němž jang převažuje nad jin.

Zánětlivý proces však není pouze jang, zánětlivý proces je také jin, což znamená, že po „červené“, „horké“ fázi, typické pro zánět, musí následovat „modrá“, „studená“ fáze vytrácení symptomů, fáze *restitutio ad integrum* zanícené tkáně. Také tato fáze, třebaže nezahrnuje zánětlivé symptomy, je součástí zánětlivého fenoménu.

**Mimořádnost toho, co jsme právě popsali, spočívá v tom, že každý den dochází v našem organismu k této výměně mezi**

**jang a jin zánětlivého procesu a právě v dokonalé chronobiologii této výměny spočívá rovnováha života (obr. 1).**



Obr. 1:

Jestliže je zánět jediným obranným mechanismem organismu, pokud je schopností imunitního systému bránit se, pokud je to vše pravda, je správné proti němu bojovat?

Nezapomínejme, že velmi účinná farmaka, jako jsou antibiotika, NSAIDs, salicyláty, kortikosteroidy apod., rázně zasahují v počáteční fázi rozvoje zánětu, způsobují nevhodný obrat z acidózní fáze (která je v průběhu zánětu fyziologická) k fázi alkalické (jež se v procesech řízených neuro-imuno-endokrinně objevuje až po odeznění zánětu), ze solubilizace pojivové tkáně k její gelifikaci. Výsledkem je zastavení zánětu a nezmetabolizované látky, bakteriální endotoxiny, katabolity a syntetické farmakologické látky tak zůstávají v extracelulární matrix, poškozují její strukturu a znemožňují úspěšnou fyziologickou obnovu.

## OD POJMU „PROTIZÁNĚTLIVÝ“ K POJMU „REZOLUCE ZÁNĚTLIVÉHO PROCESU“

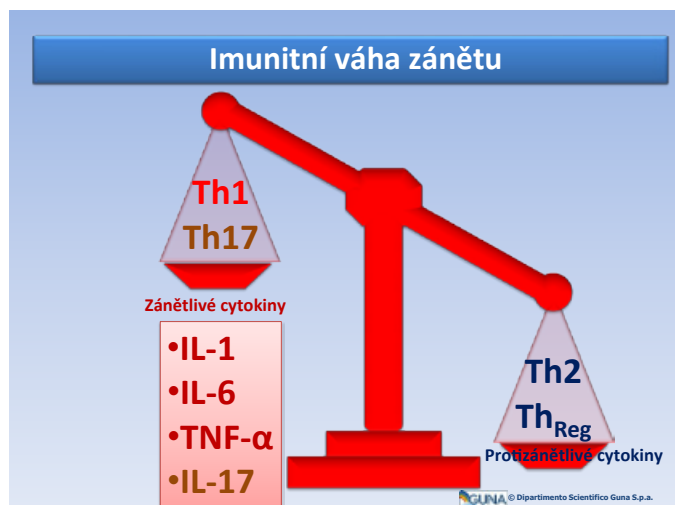
Do konce 70. let minulého století se zánětlivý proces studoval primárně jako proces patologický, zkoumaly se především jeho biochemické mechanismy a kurativně se do tohoto procesu zasahovalo ve snaze o jeho zastavení. V 80.–90. letech se zánět interpretoval jako imunitní jev, nové tisíciletí nám však umožnilo poznat nejjintimnější neuro-imuno-endokrinní mechanismy, jež regulují spouštění, rozvoj a ukončení komplexních procesů *immunoflogosis*.

Paralelně došlo k rozvoji nové farmakologie, jež přispěla k hlubokému pochopení těchto mechanismů a možností jejich ovlivňování při respektování biologických mechanismů zánětlivého procesu a s ohledem na ochranu zdraví pacientů.

Jde o nové farmakologické paradigma, které vychází z medicíny nízkých dávek (Low Dose Medicine) a využívá nízkých dávek, zvláště přírodních produktů a biologických molekul, jako jsou cytokiny, neuro-peptidy, hormony a růstové faktory.

V posledních letech nám základní výzkum umožnil správně pochopit mechanismus působení nízkých dávek. Klinický výzkum prostřednictvím výsledků z kontrolovaných studií souběžně potvrdil platnost tohoto inovativního farmakologického přístupu k zánětlivému

vým onemocněním. Zcela zásadní význam pro pochopení regulačních mechanismů *imunoflogosis* měl model imunitní váhy neboli vzájemných vztahů mezi některými lymfocyty, především Th1, Th2, TReg, Th17 (obr. 2).



Obr. 2

Z terapeutického hlediska otevřely nejnovější práce o využití fyziologických nízkých dávek cytokinů nový prostor možností léčby akutních a chronických zánětlivých onemocnění (rovněž autoimunitní povahy). Dnes se zdá možné zasahovat do zánětlivého procesu ovlivňováním jeho nejzákladnější etiologické příčiny, jež udržuje proces imunitně regulovaného zánětu. Cytokiny v nízkých dávkách, aktivované procesem SKA, jsou schopné prostřednictvím mechanismů vzájemné regulace (up- a down-regulace transmembránových receptorů různých lymfocytů) obnovit rovnováhu mezi subtypy lymfocytů T (obr. 3).



Obr. 3

Recentní studie těchto protizánětlivých cytokinů (Cardani D. et al. Administration of Interleukin-10 and Anti-IL-1 Antibody Ameliorates Experimental Intestinal Inflammation. Gastroenterology Research 2013; 6(4):124-133; Gariboldi S. et al. Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. Pul-

monary Pharmacology and Therapeutics – Volume 22, Number 6, p. 497-510, December 2009) ustavily model terapeutického klinického využití zánětlivých onemocnění.

## ZÁNĚT A P.N.E.I.

Biochemické mechanismy zánětlivého procesu byly až do 70. let minulého století studovány s primárním zaměřením na jeho patologickou hodnotu. Konečným cílem těchto studií byla realizace terapeutického zásahu, který by tyto mechanismy zánětu zablokoval. S nárůstem poznatků na poli moderní imunologie byl zánět posléze interpretován jako podstatně spojený s imunitním systémem (imunitní jev). Výsledkem tohoto přístupu byla série teoretických a praktických poznatků, podstatně limitovaných nedostatečně holistickým přístupem k zánětlivému procesu.

V druhé polovině 70. let přinesl Aderův výzkum a rozvoj principů P.N.E.I. možnost a odpovídající nástroje výzkumu pro studium zánětlivého procesu v celé jeho komplexnosti a umožnil určit mechanismy P.N.E.I., které regulují každý moment zánětlivého procesu, od jeho vzniku až po fyziologický zánik. Kontrola fyziologických orgánových funkcí a tím také zánětlivých parametrů je prováděna především centrálním nervovým a neurovegetativním systémem, endokrinním a imunitním systémem, jež společně vytvářejí síť P.N.E.I. Fyziologická interpretace zánětlivého procesu analyzovaného v celé své komplexnosti je následující: dokonalý fyziologický mechanismus řízený neuro-imuno-endokrinně a regulovaný metabolicky. Zánět je proto fyziologicky nutný proces, jež vyžaduje, spouští, rozvíjí a ukončuje samotný organismus.

Fyziologický stav organismu, jež můžeme definovat jako „dobré zdraví“, je totožný s homeostázou neboli udržováním základních životních parametrů (pH, teplota, glykémie a parciální tlak kyslíku) v rámci určitého rozmezí. Změna hodnot těchto parametrů a překročení hranic rozmezí odpovídá stavu definovanému jako patologický. Zánět se plně zařazuje mezi fyziologické funkce s homeostatickou kontrolou. Existuje proto úroveň zánětu spadající do rozmezí „normality“, která se definuje jako fyziologický zánět.

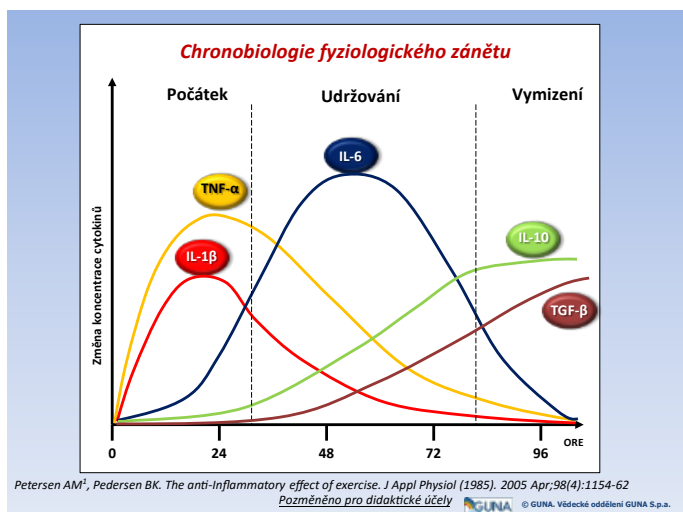
Vzhledem ke skutečnosti, že lidský organismus lze popsat jako „otevřený systém“ vůči okolí, představuje udržování konstantní úrovně zánětu základní obranný mechanismus proti vnějším stresorům, jež by mohly negativně ovlivnit rovnováhu systému P.N.E.I. Dobrým příkladem je imunotolerance na úrovni střev, automatický a především asymptomatický obranný mechanismus zaměřený na udržování rovnováhy P.N.E.I. systému. Když působení zánětlivého spouštěče překoná schopnost kontroly P.N.E.I. systému, dochází ke dvěma následným jevům:

- ztrátě fyziologické chronobiologie zánětlivého procesu (kterou lze popsat pomocí změn koncentrace cytokinů, jež kontrolují jeho jednotlivé fáze)
- chronizaci zánětlivého procesu

Tento patologický stav, charakterizovaný nežádoucí koexistencí progresu a rezoluce zánětu, **aniž by došlo k restitutio ad integrum**, se v současné době označuje jako **chronický zánět nízkého stupně (LGCI – Low Grade Chronic Inflammation)**.

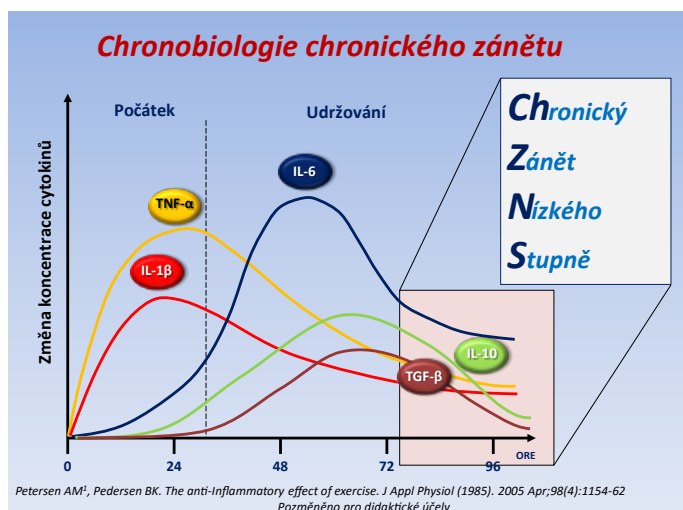
Během LGCI fáze postupné uvolňování cytokinů, které fyziologicky řídí vznik a progresi zánětlivé odpovědi [mezi hlavní patří interleukin-1 (IL-1), tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6)],

neprobíhá podle normální fyziologické následnosti (obr. 4-5). Koncentrace těchto cytokinů jsou zhruba 3-4krát vyšší než normálně po dobu 72-96 hodin, což je průměrná doba trvání akutního zánětu.



Obr. 4.

Také produkce a uvolňování mediátorů fáze vymizení zánětlivého procesu je pozměněná: nedochází totiž k up-regulaci interleukinu 10 (IL-10), který potlačuje zánět.



Obr. 5.

Homeostáza systému P.N.E.I. je v případě LGCI narušena a dochází ke změně vitálních parametrů, jež ho charakterizují. Rizika spojená s LGCI jsou dvojí: neustálé spouštění zánětlivého procesu poškozuje imunitní odpověď organismu, následné endokrino-metabolické změny se projevují jako agens působící při vzniku celé řady onemocnění, například kardiovaskulárních.

## TERAPIE NÍZKÝMI DÁVKAMI V LÉČBĚ LGCI

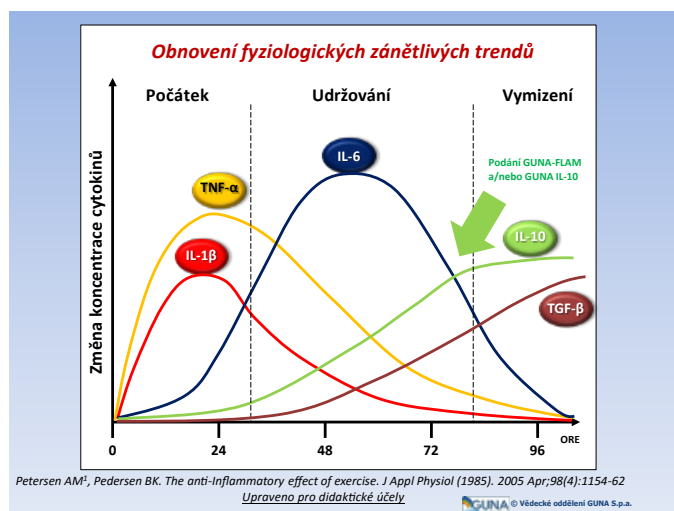
Je třeba připomenout, že neexistuje protokol pro léčbu chronického zánětu (včetně LGCI) založený na využití specifických syntetických farmak. Využívají se proto léky, které byly studovány pro nasazení v případě akutních infekcí (např. NSAIDs), což má nepříjemné nežádoucí účinky, především na kardiovaskulární a imunitní úrovni.

Nasazení NSAIDs v případě chronických zánětů je povinně cyklické, obvykle s periodami užívání a stejně dlouhými obdobími wash-out, které jsou nutné pro omezení nežádoucích účinků. Bylo zjištěno, že tento protokol podávání léků způsobuje rebound efekt v produkci prozánětlivých cytokinů, které v období vysazení léčby dosahují v organismu vyšších koncentrací než na počátku léčby. S tím jsou spojena vyšší rizika projevu kardiovaskulárních chorob a Alzheimerovy choroby.

V poslední době se rozvinula nová **farmakologie** a přispěla k pochopení mechanismů zánětlivých procesů, čímž také vyjasnila, jak je možné tyto mechanismy ovlivňovat s ohledem na biologii zánětlivých procesů. Jde o nové farmakologické paradigma, založené na medicíně nízkých dávek (**Low Dose Medicine**), jež využívá nízkých dávek přírodních látek a biologických molekul, jako jsou cytokiny, neuropeptidy, hormony a růstové faktory.

V posledních letech nám základní výzkum umožnil správně pochopit mechanismus působení nízkých dávek. Klinický výzkum prostřednictvím výsledků z kontrolovaných studií souběžně potvrdil platnost tohoto inovativního farmakologického přístupu k zánětlivým onemocněním. Zcela zásadní význam pro pochopení regulačních mechanismů imunoflogosis měl model imunitní váhy neboli vzájemných vztahů mezi některými lymfocyty, především Th1, Th2, TReg, Th17, a – jak již bylo řečeno – chronobiologie cytokinů zapojených do zánětlivého procesu.

Chronobiologie zánětlivého procesu je mimořádně důležitá pro plné pochopení komplexnosti působení hlavního farmaka low dose s protizánětlivým účinkem: Guna-Flam, jež obsahuje složky s výrazným protizánětlivým účinkem. Guna-Flam způsobuje vymizení zánětu působením na jeho první fázi tím, že ovlivňuje a normalizuje působení prozánětlivých cytokinů IL-1, TNF-α a IL-6 prostřednictvím mechanismu down-regulace. Působí také na druhou fázi zánětu, zvyšuje produkci IL-10, která v chronobiologii zánětu charakterizuje proces vymizení zánětlivého procesu (obr. 6)



Obr. 6.

## GUNA-FLAM: ODLIŠNÝ PŘÍSTUP K BIOREGULACI IMUNOFLOGOSIS

### ÚVOD

Když se zpětně zahledíme na vývoj medicínského přístupu k zánětlivému procesu, všimneme si, že zpočátku se studoval především

jako patologický fenomén, hledaly se jeho biochemické mechanismy a vyvíjela se snaha do tohoto procesu terapeuticky zasáhnout a zastavit ho. Zánět se posléze interpretoval jako fenomén převážně imunitní, zatímco v prvním desetiletí nového tisíciletí nám uveřejněné studie umožnily poznat nejnepřehlednější neuro-imuno-endokrinní mechanismy, jež regulují počátek, rozvoj a vymizení komplexních procesů *imunoflogosis*.

Jeden z úhelných kamenů tohoto nového přístupu k zánětlivému procesu určuje jako zásadní obrat indukcii syntézy IL-10, cytokinu s výrazným protizánětlivým účinkem, díky down-regulaci Th1 a zvláště IL-6 a transformujícího růstového faktoru beta (TGF- $\beta$ ), který podporuje regeneraci pojivové tkáně a modulaci zánětlivého procesu.

## FARMAKOLOGICKÉ ZDŮVODNĚNÍ GUNA-FLAM

Ze setkání tradiční homeopatie s nejmodernějšími poznatky na poli molekulární biologie a nejnovějšími trendy farmakologie nízkých dávek se rodí nový přístup k léčbě akutních muskuloskeletálních lézí: využití fyziologické schopnosti opravy lézí organismem se zdá jako nejvhodnější strategie zlepšení výsledků léčby.

Léčebný přípravek Guna-Flam (tab. 1), nejdůležitější z protizánětlivých low dose farmak, stimuluje endogenní produkci **TGF- $\beta$**  (který se vyskytuje také v přípravku v nízké koncentraci, aby podpořil syntézu prostřednictvím pozitivní zpětné vazby). Klinické studie ukazují, že tato stimulace má příznivé účinky jak na kontrolu akutních symptomů, tak i na spuštění ozdravného procesu.

Guna-Flam však nepůsobí pouze na **TGF- $\beta$** . Dnes víme o roli, kterou hrají některé subtypy lymfocytů v celém zánětlivém procesu a také jak prostřednictvím cytokinů řídí jednotlivé fáze zánětu. Ovlivňování těchto jemných mechanismů v pozadí udržování či znovunastolení homeostázy představuje novou hranici protizánětlivé farmakologie.

Guna-Flam rovněž prostřednictvím totožného imunologického mechanismu u některých populací imunokompetentních buněk podporuje endogenní syntézu **interleukinu 10** (obsažený v přípravku, aby podporoval syntézu prostřednictvím pozitivní zpětné vazby). Ten má protizánětlivý účinek a podporuje tak modulaci zánětlivého procesu, a to jak akutního, tak především chronického. Interleukin 10 je schopný ovlivňovat syntézu prozánětlivých cytokinů (IFN- $\beta$ , IL-2, IL-3, TNF- $\alpha$ , GM-CSF), produkovaných makrofágy a lymfocyty Th1, a hraje také důležitou úlohu při kontrole schopnosti prezentovat antigeny buňkami APC (Antigen Presenting Cells – antigen prezentující buňky).

Guna-Flam v podstatě urychluje vymizení zánětu tím, že působí jak na první, tak i na druhou fázi zánětlivého procesu. Působí na **první fázi zánětu**, která se normálně rozvíjí v prvních hodinách, zvláště díky obsahu protilátky **anti IL-1**. Ta redukuje hladinu IL-1 a tím snižuje množství spouštěče akutního zánětlivého procesu. Moduluje také působení prozánětlivých cytokinů mechanismem up-regulace cytokinů protizánětlivých a ipso facto efektivně kontroluje symptomy a možné rozšíření zánětu. Je zajímavé, že Guna-Flam tyto cytokiny (základní spouštěcí messengery obranného zánětlivého procesu) neblokuje, ale normalizuje prostřednictvím down-regulace jejich koncentraci a s tím související biologickou aktivitu. Působí rovněž na druhou fázi zánětu, posiluje syntézu protizánětlivých cytokinů, které jsou v chronobiologii zánětu charakteristické pro okamžik, kdy je třeba zánět regulovat a měly by ho následovat opravné mechanismy. TGF- $\beta$  vlastně stimuluje funkci fibroblastů (syntézu fibronektinu a kolagenu) a inhibuje metaloproteázu.

Guna-Flam z hlediska P.N.E.I. vykonává globální dohled nad zánětlivým procesem: díky obsahu anti IL-1, IL-10 a TGF- $\beta$  působí na imunitní systém; díky obsahu melatoninu působí na neuroendokrinní systém; díky obsahu  $\beta$ -endorfinu působí má neurologické účinky (na bolest).

Výjimečnost Guna-Flam však překračuje poznatky na poli imunologie a molekulární biologie a zahrnuje také jedinečné klinické aspekty, jež z tohoto léčivého přípravku činí jedinečný farmakologický přípravek, účinný, bez nežádoucích účinků a snadno použitelný. Díky svému složení je Guna-Flam schopný působit na všech šest postupných fází vývoje zánětlivého procesu. Mohli bychom říci, že díky Guna-Flam máme k dispozici lék proti bolesti se silným antiedemickým účinkem, dobrý farmakum proti infekcím a konečně také produkt, který je schopný spustit *restitutio ad integrum* postižené tkáně.

## VYUŽITÍ JEDNOTLIVÝCH LOW DOSE CYTOKINŮ PŘIPRAVENÝCH METODOU SKA V MANAGEMENTU ZÁNĚTLIVÉHO PROCESU

Možnost využití nízkých dávek „protikladných“ cytokinů (které omezují patologickou up-regulaci prozánětlivých cytokinů) a využití nízkých dávek „enhancer“ cytokinů, jež stimuluje down-regulované kontrolní dráhy, představuje mimořádnou příležitost terapeutického působení zaměřeného na homeostatickou nerovnováhu, která je pro zánětlivé fenomény typická (ať již akutní, chronické či autoimunitní), zvláště na LGCI. Tato terapeutická hypotéza se proměňuje v praxi díky existenci léčivých přípravků, jež obsahují cytokiny a protilátky anti-IL-1 v nízkých dávkách, aktivované pomocí technologie SKA (Sequential Kinetic Activation – Guna S.p.a., Milán, Itálie), jako jsou:

- Guna anti IL-1: použitelný pro modulaci akutní zánětlivé odpovědi prostřednictvím obnovení správné hladiny cirkulujícího IL-1.
- Guna-Interleukin 10: důležitý pro kontrolu chronického zánětlivého procesu jakožto podpora fáze mizení zánětu.
- Guna-Interleukin 4: pro kontrolu spouštěčů autoimunitních onemocnění. IL-4 totiž představuje hlavní mediátor lymfocytární Th2 odpovědi, jež je v případě autoimunitního onemocnění oslabená. Spojení Guna-Flam se specifickými interleukiny a protilátkami anti IL-1 umožňuje vytvořit strategii pro management zánětu:
- **akutního (Guna-Flam + Guna Anti IL-1)**
- **chronického (Guna-Flam + Guna-Interleukin 10)**
- **s autoimunitní komponentou (Guna-Flam + Guna-Interleukin 4)**

## MANAGEMENT ZÁNĚTLIVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Použití kombinace Guna-Flam + Guna-Interleukin 10 je mimořádně důležité zvláště pro specifickou kontrolu LGCI v rámci komplexnější a organické preventivní strategie a léčbě zánětlivých chorob.

**AKUTNÍ SYMPTOMY:** začněte s 10 kapkami každých 30 minut po dobu 2 hodin (Guna-Flam a/nebo Guna Anti IL-1 a/nebo Guna Beta-endorfin), poté pokračujte s 10 kapkami 3krát denně (nebo 20 kapek 2krát denně), a to do vymizení symptomů.

**CHRONICKÉ SYMPTOMY:** začněte s Guna-Flam 10 kapek 5-6krát denně (nebo 20 kapek 3-4krát denně) po dobu 10 dní. Poté pokračujte s Guna-Flam (pokud možno v kombinaci s Guna IL-10) 10 kapek 3krát denně (nebo 20 kapek 2krát denně) po dobu 2 měsíců a více. Děti mladší šesti let: poloviční dávku než dospělí.

*Literatura k dispozici u autora textu*