

REGULAČNÍ MEDICÍNA VNÁŠÍ DO GERIATRIE NOVÉ ASPEKTY

MUDr. Marco Giovanni Monzani
Endokrinolog, Milán, Itálie

Stárnutí se pojí s poklesem obranyschopnosti, se ztrátou schopnosti odolávat stresu i udržovat homeostázu a jsou pro ně typická některá onemocnění. Protože senescence je fyziologický proces, lze jak na ni, tak na doprovodné choroby s úspěchem působit pomocí postupů fyziologické regulační medicíny (FRM).

Detailnímu rozvinutí možností FRM v geriiatrii byla zasvěcena přednáška, s níž do Česka zavítal italský endokrinolog **Marco Giovanni Monzani**, který v současnosti působí jako ambulantní specialista v Miláně a Padově. V úvodu stručně objasnil povahu stárnutí, které je souborem fyzických a psychických změn nezpůsobených nemocemi a jehož podkladem jsou změny ve struktuře a funkci buněk, biochemii a metabolismu. Teorie stárnutí lze obecně rozdělit na biologické a chemické a zahrnují faktory, jako je genová regulace a replikace, mutageneze a poškození DNA, narůstající nerovnováha mezi tvorbou a neutralizací volných radikálů, snižování funkčnosti imunologického, neuroendokrinního a reprodukčního systému řízené biologickými hodinami a působení vnějšího prostředí. Proces stárnutí sice u každého jedince vykazuje individuální odlišnosti, avšak obecně pro něj platí, že jeho konkrétní průběh je přibližně z 30 % dán genetickými faktory a ze 70 % závisí na faktorech vnějších. Jejich celkové působení u starších osob vyúsťuje do tří zásadních projevů: nízké reaktivity imunitního systému, vysoké míry intoxikace a zánětu, resp. chronického zánětu nízkého stupně. Jestliže lze prostřednictvím postupů a přípravků FRM s úspěchem působit na všechny tři, lze takto působit i na onemocnění a poruchy, jež se s nimi pojí.

Lymfocyty a interleukin 2

Jako důvod poklesu imunitní reaktivity u seniorů dr. Monzani uvedl: „S počátkem důchodového věku odcházejí do důchodu také cytokiny, komunikační molekuly, které iniciují vznik a produkci lymfocytů Th1, Th2, Th17 a T-regulačních lymfocytů. Na začátku této produkce je dendritická buňka, která se mění na buňku naivní, což je lymfocyt, který se ještě nesešel s příslušným antigenem. Pro proměnu naivní buňky na lymfocytární subtypy (Th1, Th2, Th17 a Treg-buňky) je nezbytný interleukin 2.“ O tom, v jaký konkrétní subtyp se naivní imunitní buňka vyvine, rozhoduje jednak, s jakým antigenem se setká, jednak jaké další cytokiny do geneze lymfocytu formujícího se prostřednictvím IL-2 vstoupí. Pokud se naivní buňka bude nacházet v prostředí IL-12 a INF-gama, vyvine se v Th1 imunitu nasměřovanou proti intracelulárním patogenům, např. virům. Pokud se octne v prostředí IL-4, který je typický pro helminty a alergiky, posune se k linii Th2. Prostředí IL-10 a TGF-beta spouští tvorbu Treg-buněk, které působí celkově jako brzda přehnané imunitní reakce.

Produkce IL-2 s věkem klesá, zatímco u IL-6, který je prozánětlivý, je tomu naopak, čímž se vysvětluje růst zánětlivých reakcí u seniorů. Pozastavit či zvrátit tyto fyziologické procesy lze podáváním nízkých dávek

IL-2 ve specifickém přípravku **Guna-IL 2**. „Onkologickým pacientům jej podávám dva až čtyři měsíce dvakrát denně 20 kapek, aby se nastarovala reaktivita celého imunitního systému, hlavně směrem k linii Th1, významné pro funkci protinádorové imunity, konkrétně T-cytotoxických lymfocytů a NK buněk. Poté přecházím na specifickou stimulaci Th1 linie pomocí přípravků **Guna-INF gama** a **Guna-IL 12**, k nimž přidávám mikroimunoterapeutický přípravek 2LC1. S kolegy jsme rok sledovali působení **2LC1**, jež především vedlo k poklesu působení Treg-buněk, které nádor využívá pro sebe ve smyslu navození tolerance imunitního systému vůči nádoru,” řekl dr. Monzani.

Dalším přípravkem zvyšujícím imunitní reaktivitu je **Citomix**, jež italský lékař používá hlavně tam, kde je třeba stimulovat specifickou i nespecifickou imunitu, nejčastěji v zimě, u dětí k prevenci infekcí. **Citomix** však podpoří imunitu i staršího pacienta a osvědčil se jako dobrý adjuvans vakcinace proti chřipce u seniorů.

Vysoká míra intoxikace u starých lidí implikuje otázku, jak ji snižovat a jak drenážovat jejich organismus. Zásadní je zde působení na extracelulární matrix, což je médium výměny informací, v němž se pohybují komunikační molekuly – hormony, cytokiny, neuropeptidy. Dle dr. Monzaniho „Matrix lze přirovnat k dálnici, a ta může být volná nebo zablokovaná. Je-li zablokovaná, je nutné ji uvolnit“. Pro organismus ve fyziologickém stavu je typická vyšší aktivita sympatiku během dne a acidóza, což s sebou nese zanášení matrix a vyšší aktivitu Th1 lymfocytů. V noci, kdy



Dr. Monzani se podrobně věnoval poklesu výkonnosti imunitního systému u seniorů.

převládá aktivita parasympatiku a alkalóza, se matrix rekonstruuje, přičemž dochází ke snížení průtoku krve, což vede ke snížení obranyschopnosti a snadněji onemocníme. Jsou-li senioři vystaveni vyššímu stresu, mívají i v noci vyšší tlak, v jejich organismu probíhá chronický zánět, fyziologická chronobiologie přestává probíhat, přetrvává denní fáze s acidózou a omezuje se syntéza bílkovin *de novo* a rekonstrukce matrix, jež se nezbavuje toxinů.

Navození noční alkalózy napomáhá přípravek **Guna-Basic**, přičemž základními drenážními přípravky jsou **Guna-Matrix** a **Guna-Lympho**. Toxiny v matrix je třeba nasměrovat k eliminačním orgánům. Celkovou intoxikaci organismu ovlivňuje i stav právě těchto orgánů. Potřebují-li podpořit, lze k tomu využít příslušné přípravky (**Guna-Liver**, **Guna-Kidney**, **Guna-Bowel**). Veškeré zmíněné přípravky lze podávat současně, obecné dávkování je 2krát denně 20 kapek nejméně dva měsíce.

Vysoká míra intoxikace u starých lidí implikuje otázku, jak ji snižovat a jak drenážovat jejich organismus. Zásadní je zde působení na extracelulární matrix, což je médium výměny informací, v němž se pohybují komunikační molekuly – hormony, cytokiny, neuropeptidy. Dle dr. Monzaniho „Matrix lze přirovnat k dálnici, a ta může být volná nebo zablokovaná. Je-li zablokovaná, je nutné ji uvolnit“.

Senioři mají tendenci k prozánětlivým procesům, avšak vždy je třeba rozlišit, je-li s těmi kterými obtížemi spojen fyziologický zánět, který je časově omezený a je na místě nechat jej proběhnout, neboť vede k úzdravě tam, kde proběhl, nebo chronický zánět nízkého stupně (LGCI – low grade chronic inflammation), jenž vyžaduje terapeutický zásah.

LGCI a některá chronická onemocnění

LGCI nacházíme jako významný etiologický faktor např. u neurologických, onkologických, kardiovaskulárních či autoimunitních onemocnění (např. revmatoidní artritidy) či diabetu 2. typu. Projevuje se u všech zmíněných poruch trvale zvýšenou hladinou prozánětlivých cytokinů, takže v terapii se uplatňují jak postupy standardní medicíny, tak FRM či jejich kombinace.

Jestliže stáří doprovází také snížená odolnost vůči stresu, jak bylo zmíněno, a jestliže nemálo seniorů prožívá distres, nelze působení tohoto faktoru obcházet. Narušení homeostázy, resp. psycho-neuro-endokrino-imunitní osy (PNEI), a LGCI pak mívají svůj původ či jeden z hlavních zdrojů zde. Pokud se pohybujeme v oblasti CNS, dochází přitom k aktivaci stresové osy, zvyšuje se hladina prozánětlivého IL-6, který mění tryptofan na kinurenin, což je neurotoxin, jehož hladina v organismu stoupá. Kinurenin poškozuje především oblast hipokampu,



Výklad italského lékaře překládala PharmDr. Lucie Kotlářová.

s čímž souvisejí poruchy paměti, rozvoj Alzheimerovy choroby (ACH), demence a také chronických depresivních stavů. Protokoly FRM terapie neurologických onemocnění a selhávání kognitivních funkcí a paměti u seniorů jsou na obrázcích 1 a 2.

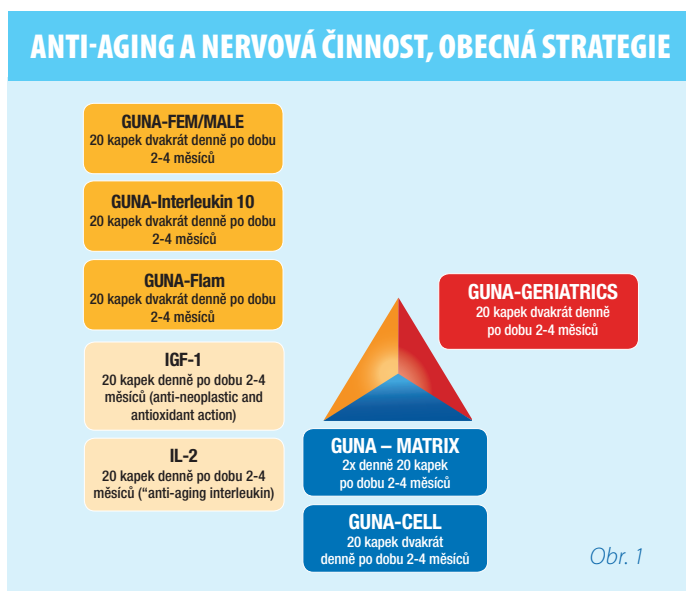
„Chronický zánět nízkého stupně a zvýšenou hladinu prozánětlivých cytokinů nacházíme také u kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Dochází u nich ke změnám lipidového metabolismu a rozvoji aterosklerózy, za jejíhož hlavního viníka je obecně stále považován cholesterol, přičemž jím ve skutečnosti není,“ řekl dr. Monzani. Protože tyto souvislosti detailněji a z pohledu kardiologa rozebral před časem na semináři v Jesenici MUDr. Massimo Fioranelli, bude následující odstavec shrnutím jeho výkladů (viz *Biotherapeutics* 4/2016, str. 36–39).

Rizikový faktor rozvoje KVO nepředstavuje zvýšená hladina LDL-cholesterolu sama o sobě, ale teprve v kombinaci s LGCI. Statiny, na poli KVO nejpředepisovanější léčivo, jsou sice efektivní, pokud jde o snížení hladiny cholesterolu, avšak narušují svalový metabolismus tím, že vyčerpávají koenzym Q10, který je pro svalovou práci a mitochondriální působení potřebný. Cholesterol je pro organismus také důležitý jako hlavní prekurzor při syntéze vitamínu D, steroidních hormonů včetně kortizolu a aldosteronu, pohlavních hormonů – progesteronu, estrogenu, testosteronu. Podáváním statinů také dochází k blokování přeměny sacharidů na cholesterol a tuky, takže pacient sice nemá vysokou hladinu lipidů, ale může dojít u něj ke zvýšení glykémie, což může vyústit ve zvýšenou inzulinovou rezistenci, rizikový faktor vzniku diabetu 2. typu, metabolického syndromu a chronických zánětů.

Dr. Monzani se poté ve své přednášce věnoval právě metabolickému syndromu, který zahrnuje například obezitu, hypertenzi a diabetes 2. typu. Adipocyty, obsahující mnoho tuku ve vakuolách, podléhají hypertrofi a hyperplázii. Tukem přeplněné vakuoly utiskují ostatní cytoplazmatické struktury, obzvláště endoplazmatické retikulum, což vede k celulárnímu stresu, menšímu prokrvení a prokysličení a aktivaci prozánětlivých cytokinů (např. IL-6, TNF-alfa, leptinu, resistinu). Prozánětlivé látky blokují rozpustný receptor pro inzulin, což vysvětluje fenomén inzulinové rezistence. Následuje pak i blokáce dějů, v nichž inzulin sehrává důležitou roli, jako je např. syntéza proteinů, transport glukózy, syntéza glukogenu a glukoneogeneze.

Obezitou vyvolaný zánět iniciuje vznik a aktivitu makrofágů, které útočí na adipocyty, což opět zvedá hladinu prozánětlivých cytokinů a vytváří se tak bludný zánětlivý kruh. Jak problematikou diabetu, tak KVO se podrobně při své přednášce zabýval další italský lékař, který navštívil semináře v Jesenici, MUDr. Andrea Lozzi (viz Biotherapeutics 3/2017, str. 10–13).

„Snižovat tělesnou hmotnost bez fyzické aktivity nelze. Fyzická aktivita zvyšuje hladinu adiponektinu, který působí protektivně a podporuje spalování tuku v adipocyty. Snížení kalorického příjmu, ovšem bez pohybu, organismus vyhodnotí tak, že je zraněný, nemůže se hýbat, a tudíž získat potravu. Sníží se proto bazální metabolismus, aby organismus vyšel s potravou, kterou dostává, a stačí mu jí velice málo. Avšak po zvýšení příjmu potravy tento úsporný režim způsobí přibrání na váze. Snížení energetického příjmu doprovázené pohybem organismus vyhodnocuje jako snahu potravu získat, takže mobilizuje a spaluje tukové zásoby. Doporučuje-li lékař pacientovi dietu, musí tyto evolučně vzniklé zákonitosti respektovat,“ upozornil dr. Monzani. Jeho protokol FRM léčby metabolického syndromu u seniorů je na obr. 3.



Další onemocnění spjaté s LGCI je osteoporóza. Vzniká tak, že prozánětlivé cytokiny iniciují proliferaci lymfocytární linie Th1 a zvyšuje se tak aktivita osteoklastů, což vede ke zvýšené resorpci kostního materiálu. Na začátku zmíněná chronobiologie střídání acidózy a alkalózy způsobuje, že ráno a dopoledne je organismus nacházející se ve stavu acidózy nastaven na příjem energie a spalování, tudíž na příjem glukózy. V noci, kdy převládá alkalóza, dochází k regeneraci a syntéze proteinů, takže je na místě konzumovat proteiny a zeleninu. Pokud si však večer dáme sladké, udržujeme acidózu, typickou pro den, a během ní má tělo potřebu ji neutralizovat, takže začne poptávat vápník z kostí, čímž zhoršuje stav osteoporózy. Zde je výraznou pomocí podávání alkalizujících látek, jež obsahuje např. **Guna-Basic** nebo jiné alkalizační substance. FRM protokol terapie osteoporózy u seniorů je na obr. 4.

Modulace působení IL-6 a IL-1

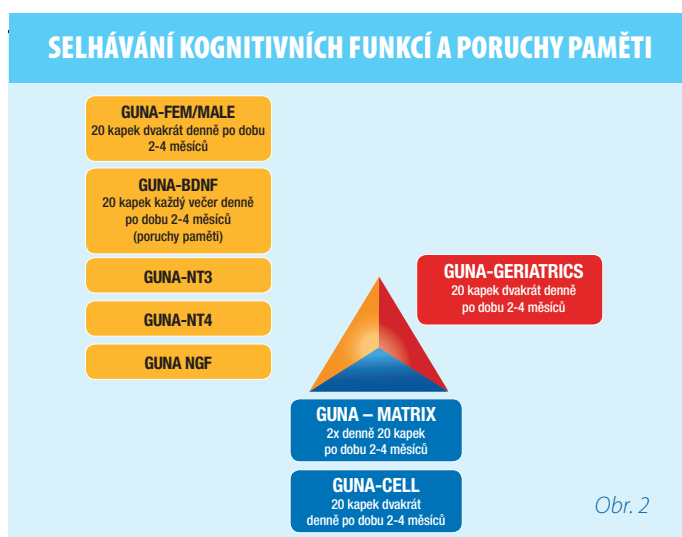
V další pasáži se dr. Monzani zaměřil na některé souvislosti působení dvou prozánětlivých cytokinů, IL-6 a IL-1, a řešení stavů s jejich působením spojených. Stresem iniciovaný IL-6 blokuje melatonin, takže nedochází k navození kvalitního spánku a obecně platí, že prozánětlivý stav

Senioři mají tendenci k prozánětlivým procesům, avšak vždy je třeba rozlišit, je-li s těmi kterými obtížemi spojen fyziologický zánět, který je časově omezený a je na místě nechat jej proběhnout, neboť vede k úzdravě tam, kde proběhl, nebo chronický zánět nízkého stupně (LGCI – low grade chronic inflammation), jenž vyžaduje terapeutický zásah.

noční spánek redukuje. Proto má přípravek **Guna-Melatonin** protizánětlivé účinky, kdy snížením stresu obnovuje spánkový rytmus. Nakořik je tato souvislost relevantní, zjistily rozsáhlé epidemiologické studie, jež prokázaly vliv kulturních rozdílů, např. že Japoncům se při expozici stresu prozánětlivé cytokiny nezvyšují, zatímco Američanům zvyšuje hladinu IL-6 v organismu už pouze vzrušenější diskuse.

U starých lidí zvýšení hladiny IL-6 představuje fyziologický stav, neboť zvýšená míra imunitní reaktivity jim umožňuje lépe reagovat na stres či infekční podněty. Problém je, pokud k tomu dochází již před 50. rokem života, neboť k terapii zánětlivých stavů se využívají léčiva s nežádoucími účinky (NÚ). Například dlouhodobé používání nesteroidních antiflogistik (NSA) zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod. Proto je žádoucí využívat zde cytokiny, na něž je organismus adaptován. Např. IL-10 má imunopresivní a protizánětlivý efekt. „Před časem se jeho nasazení testovalo u chronických střevních onemocnění, byl ovšem podáván ve farmakologických dávkách, což vedlo k opravdu výraznému potlačení Th1 lymfocytů, jež mají mj. na starosti dozor nad nádorovým bujením. Fyziologické dávky takového účinky nevykazují, neboť mají pouze účinky modulační. Proto tento cytokin podávám ve FRM přípravku **Guna-IL 10**, 2krát denně 20 kapek po dobu 2 měsíců v jednom nebo vícero cyklech,“ uvedl dr. Monzani.

Další možnost, jak navracet prozánětlivé stavy do fyziologických mezí, je modulační blokování cytokinu IL-1, který je spouštěčem akutního i chronického zánětu. Produkují jej buňky vrozené imunity, kdy se zánět aktivuje na úrovni jádra buňky. Je extrémně potentní, k potlačení jeho působení se vy-



žívají NSA, kortizol, kyselina acetylsalicylová, z biologických látek jej inhibuje anakinra, canakinumab či rinolcept. Všechny uvedené substance jsou extrémně účinné, výrazně blokují IL-1, navíc vykazují NÚ. Přípravek **Guna-Anti IL 1** jej blokuje pouze částečně, takže tento cytokin může nadále plnit své fyziologické funkce. „Proto klasickou či biologickou léčbu využívám pouze u akutních stavů a vždy ji doplňuji dlouhodobě nasazovanými přípravky Guna. K inhibici IL-1 lze využít i celkově působící přípravek **Guna-Flam**, jež lze s **Guna-Anti IL 1** u akutních zánětů kombinovat. U chronických zánětů lze kombinovat **Guna-Flam s Guna-IL 10**“, přiblížil svou praxi italský lékař. Antiagingový FRM protokol proti stárnutí je na obr. 1.



Několik kazuistik na závěr

Tematiku přednášky dokreslilo také několik kazuistik. V první figuruje 58letá žena, jejíž problémy začaly v roce 2011. Šlo o bolest v krku, přetrvávající astenie, bolesti na hrudi, kdy echokardiogram prokázal mírný perikardiální výpotek. Léčena byla na kardiologickém oddělení nemocnice v Bergamu, kde se jí ujala místní kapacita, profesor Antonio Bruccato. Byla nasazena protizánětlivá léčba (ibuprofen, 10 dní 3krát denně 600 mg plus ciprofloxacin), po níž došlo ke vstřebání výpotku. Po několika dnech se se obtíže i terapie opakují, dostávají se další recidivy, proto byla v lednu 2012 zahájena terapie kortikosteroidy (Deltacortene maximálně 12,5 g denně, průměr 5 g denně), bez zjevného prospěchu. Neosvědčila se ani léčba s NSAIDs (indometacin, aspirin, naproxen) a kolchicinem, ani další strategie (Plaquenil 400), již po 10 měsících ukončily vážné NÚ.

Po 6 letech pacientka přichází k dr. Monzanimu, jehož hypotéza prof. Bruccata, že organismus pacientky se „mylně“ vrhá do boje s virem, inspirovala k vyšetření virových zátěží. Byl prokázán reaktivovaný cytomegalovirus a nasazen mikroimunologický přípravek **2LCMV** a protizánětlivá FRM terapie (**Guna-Anti IL 1**, **Guna-IL 10**, oboje 1 20 kapek ráno a večer, **Guna-Flam** 20 kapek 3krát denně, v případě nutnosti častěji). Léčba trvala zhruba půl roku, provázel ji setrvalý ústup symptomů, až recidivy zcela ustaly. Pacientka měla dvě epizody alergické konjunktivitidy, kdy byl vysazen **Guna-Anti IL 1** a **Guna-IL 10** a ponechán byl jen **Guna-Flam** v akutním režimu do odeznění alergie.

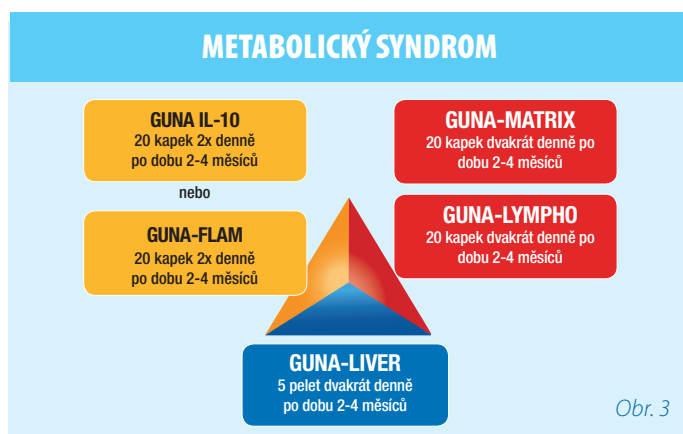
Další kazuistika se týká 86leté pacientky s anamnézou bronchiektázie a předchozí tyreoidektomie (substituční terapie levothyroxinem). Po dobu 4–5 let trpí difúzními bolestmi, nejdříve ve svalch dolních končetin a posléze všude. Po četných vyšetřeních stanovena diagnóza polyartrické fibromyalgické postižení. FRM terapie sestávala z **Guna-Matrix**,

Guna-Arthro, **Guna-Flam** a **Guna-Anti IL 1**, každého přípravku 20 kapek ráno a večer po dobu 3 měsíců. Ke zlepšení bolestivých symptomů došlo od konce prvního měsíce léčby, třetí měsíc nastalo výrazné zlepšení. Pacientka pokračuje s přípravky **Guna-Arthro** a **Guna-Flam** v cyklech po třech měsících.

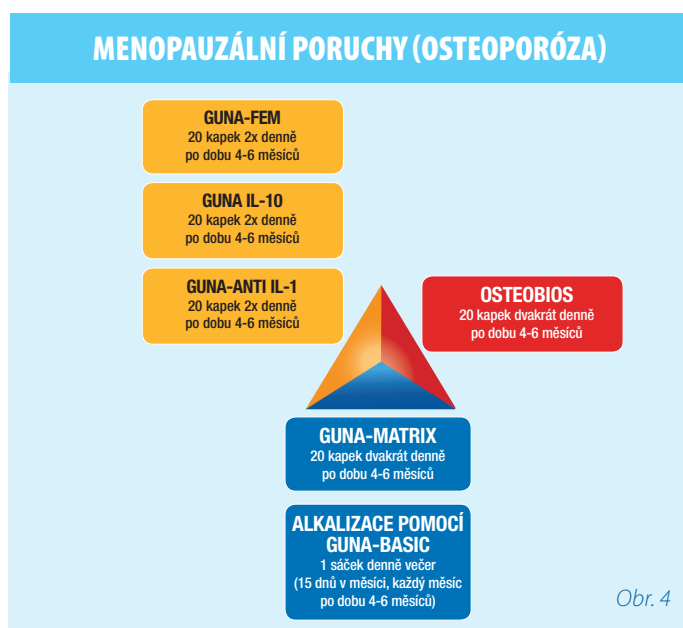
Také třetí případ popisuje pacientku (66 let) s klinickou diagnózou fibromyalgie. Udávala difúzní bolesti v posledních 4–5 letech, převážně svalové. Terapie sestávala z **Guna-Anti IL 1**, **Guna-IL 10**, oboje 20 kapek ráno a večer, **Guna-Flam** 20 kapek 3krát denně a mezoterapie (technikou injekčního zavádění účinných látek do mezodermu, tj. podkoží spolu s tukovou tkání, přibližně do hloubky 4 mm) s kolagenovými injekcemi **MD-Muscle** a **MD-Tissue** 1krát týdně. Mírné zlepšení bolestivých symptomů se dostavilo od konce prvního měsíce, optimální reakce na terapii nastala na konci třetího měsíce.

„Také fibromyalgie má svou zánětlivou složku, porucha má nízký práh stimulace, už při dotyku to hned bolí. Mám takových pacientů více, jejich postižená tkáň na pohled vypadá jakoby sežraná od molů. Podat antiflogistikum u nich nestačí, neboť u nich např. nacházím málo aminokyselin pro tvorbu kolagenu, proto zde sahám k MD kolagenovým injekcím. Na místě je u nich podávání protizánětlivých cytokinů a drenáž,“ uzavřel poslední kazuistiku i přednášku dr. Monzani.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., PhDr. Pavel Taněv



Obr. 3



Obr. 4