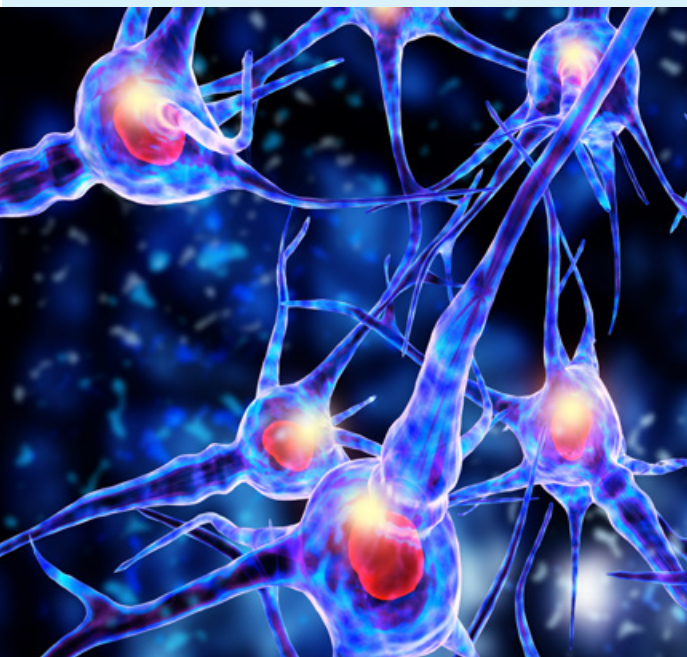


# MEDICÍNA NÍZKÝCH DÁVEK A EPILEPSIE



**MUDr. Costantino Supino**  
pediatri, Itálie

*Epileptické záchvaty negativně ovlivňují kvalitu života pacientů a jejich rodin, a to i v případě, kdy jsou pod kontrolou antiepileptické léčby, neboť jsou s ní spojeny nežádoucí účinky. V Itálii trpí epileptickými záchvaty zhruba 500 000 pacientů, což představuje 1 % celkové populace země. Cílem této studie bylo zhodnocení, zda kombinovaná terapie low dose léčivými přípravky může vést k redukci frekvence záchvatů a snížení množství užívaných antiepileptických léků, které často vykazují nežádoucí účinky, jako je ospalost a sedace (výrazných zvláště v případě benzodiazepinů a barbiturátů), které mohou být na překážku mentální aktivitě (učení, míra pozornosti, bystrost, se zřejmými důsledky pro výkonnost ve škole a v práci, řízení a sportovní aktivity) nebo způsobit poruchy chování, motorickou hyperaktivitu, negativismus, nepřátelství, agresivní chování, zvýšenou sekreci slin, růst chloupků v obličeji a hypertrofii dásní. Výsledky dosažené prostřednictvím terapie nízkými dávkami otevírají inovativní možnosti léčby tohoto onemocnění.*



## KLÍČOVÁ SLOVA

**Epilepsie, medicína nízkých dávek, BDNF, IGF, neurotrofiny, Guna-Matrix, Colostronni**

International League Against Epilepsy (**ILAE**) a International Bureau for Epilepsy, které spolupracují se Světovou zdravotnickou organizací, v roce 2005 společně definovaly epilepsii následujícím způsobem: „Epilepsie je porucha mozku charakterizovaná přetrvávající dispozicí generovat epileptické záchvaty a neurobiologickými, kognitivními, psychologickými a sociálními důsledky této poruchy. Definice epilepsie vyžaduje, aby nastal alespoň jeden epileptický záchvat“.<sup>1</sup>

V klinické praxi se tato definice obvykle aplikuje v případě, že nastanou **dva neprovokované** epileptické záchvaty, oddělené časovým intervalem **delším** než **24 hodin** (Tab. 1).

### Tab. 1. Pojmová definice epileptického záchvatu a epilepsie – Zpráva 2005

- Epileptický záchvat je charakterizován tranzitním výskytem znaků a/či symptomů vznikajících v důsledku abnormální, nadměrné, synchronní aktivity neuronů v mozku.
- Epilepsie je porucha mozku charakterizovaná přetrvávající dispozicí generovat epileptické záchvaty a neurobiologickými, kognitivními, psychologickými a sociálními důsledky této poruchy.
- Definice epilepsie vyžaduje, aby nastal alespoň jeden epileptický záchvat.

ILAE přijala doporučení pracovní skupiny odborníků, které umožňují modifikaci praktické definice epilepsie ve zvláštních případech, jež nesplňují podmínku dvou neprovokovaných epileptických záchvatů.

Pracovní skupina expertů navrhla, aby se epilepsie chápala jako porucha mozku definovaná jednou z následujících podmínek:

1. **alespoň dva neprovokované (nebo reflexní) záchvaty separované intervalem delším než 24 hodin;**
2. **jeden neprovokovaný (nebo reflexní) záchvat a pravděpodobnost dalšího záchvatu obdobná obecnému riziku recidivy (nejméně 60 %) po dvou neprovokovaných záchvatech, v následujících deseti letech;**
3. **diagnóza epileptického syndromu.<sup>2</sup>**

Za vyléčenou se považuje epilepsie u jedinců, kteří trpěli na věku závislým epileptickým syndromem, kteří však již překročili příslušnou věkovou hranici, nebo u těch, u nichž se nevyskytl epileptický záchvat v předchozích deseti letech a kteří neužívali léky proti epilepsii alespoň pět předchozích let

Za vyléčenou se považuje epilepsie u jedinců, kteří trpěli na věku závislým epileptickým syndromem, kteří však již překročili příslušnou věkovou hranici, nebo u těch, u nichž se nevyskytl epileptický záchvat

v předchozích deseti letech a kteří neužívali léky proti epilepsii alespoň pět předchozích let.

Ve většině případů není etiologie onemocnění známá, třebaže u některých jedinců se epilepsie může projevit v důsledku určitých poškození mozku, jako je následek cévní mozkové příhody, nádoru mozku či užívání drog a/nebo alkoholu. Rovněž některé vzácné genetické mutace mohou souviset se vznikem epilepsie.<sup>3</sup>

Výraz „epilepsie“ pochází z řeckého substantiva *ἐπιληψία* (epilēpsia), které pochází ze slovesa *ἐπιλαμβάνειν* (epilambanein), jež znamená „brát“, „zmocnit se“, „sbírat“ a samo pochází z předpony *ἐπί* (epi) – „nad“ – a *λαμβάνειν* (lambanein) – „brát“. V minulosti se epilepsie spojovala s náboženskými prožitky a pocity posedlosti, rovněž démony. Epilepsie byla tehdy známá jako „svatá nemoc“, *ἴερα νόσος*, *morbus sacer* (tak byla popsána v 5. století před n. l. Hippokratem z Kósu),<sup>4</sup> neboť se mělo za to, že epileptické záchvaty byly projevem určité formy útoku démonů nebo že vize, které pacienti měli, byly poselstvím od bohů.

Sociální stigmatizace pacientů s epilepsií přetrvávala ve veřejné i soukromé sféře až do moderní doby. Výzkumy veřejného mínění však naznačují, že tato situace se postupně zlepšuje, především v zemích s vyšším sociokulturním a ekonomickým statutem. Hippokratés poznamenal, že u epilepsie se nebude uvažovat o „božském“ původu pouze v okamžiku, kdy ji pochopíme. Epilepsie představuje jednu z nejčastějších vážných neurologických chorob<sup>5</sup>; zhruba **3 %** populace si během svého života vyslechne diagnózu epilepsie<sup>6</sup>.

Prevalence aktivní epilepsie je zhruba v rozmezí 5–10 osob na 1000. Zhruba 1 % italské populace (více než 500 000 osob) trpí epilepsií.

V klasifikaci epileptických záchvatů se přikláníme ke klasifikaci ILAE (2010)

Farmakoterapie epilepsie využívá léky, které prostřednictvím různých mechanismů účinku stabilizují elektrické vlastnosti membrán nervových buněk a tím brání excesivním spontánním výbojům mozkových neuronů. Jedná se o symptomatickou léčbu, která neodstraňuje příčinu choroby.

Léčba musí vzít v úvahu individuální požadavky každého pacienta a jeho konkrétní situaci a je třeba ji předepisovat opatrně, protože je dlouhodobá a není prosta nežádoucích účinků, jež mohou být vážné. V neposlední řadě je třeba vyloučit rizikové faktory, jako je nedostatek spánku a nadměrná konzumace alkoholu.



Klasickými antiepileptickými léky jsou valproát a karbamazepin (často jde o léky první volby), fenytoin a fenobarbital. Několik let jsou již k dispozici léky nové generace (felbamát, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, tiagabin, topiramát, vigabatrin), které se předepisují ve speciálních případech nebo ke zvýšení účinnosti terapie v případech, kdy monoterapie antiepileptikem není schopná potlačit epileptické záchvaty.<sup>7</sup>

Asi 20 % epilepsií není navzdory užívání více léků v dostatečných dávkách dostatečně kompenzováno.<sup>8</sup> V takových případech se navrhuje chirurgická léčba, spočívající v odstranění oblasti mozku (focus), která je zodpovědná za vznik epileptických záchvatů. Ve většině případů se jedná o mediální temporální lobus. Je proto nutné, aby příslušná oblast mozku byla správně identifikována jako zdroj epileptických záchvatů a její odstranění nevedlo k vážným neurologickým problémům. Chirurgická terapie je úspěšná v 70–90 % případů a často vede k úplnému uzdravení.<sup>9,10</sup>

Stimulace nervus vagus (VNS, Vagal Nerve Stimulation) představuje současný terapeutický přístup indikovaný v případě farmakorezistentní epilepsie, u níž je chirurgická léčba nemožná či kontraindikovaná. Jeho účinnost, prokázaná sérií klinických studií, je nižší než v případě chirurgické léčby.

Vyžaduje zavedení elektrostimulátoru spojeného s levým nervus vagus, který přenáší sensorické aference z vnitřních orgánů do mozku. Prostřednictvím zatím nepřilíh dobře známého mechanismu ovlivňuje terapeutická modulace elektrické aktivity nervus vagus elektrickou aktivitu mozku takovým způsobem, že se mozek stává méně náchylným k tvorbě epileptických ohnisek.<sup>11</sup> Stejně jako chirurgická terapie probíhá VNS ve specializovaných střediscích.

NGF (Nervový růstový faktor, Nerve Growth Factor) izolovaný mezi lety 1954–1960 Cohenem, Leviovou-Montalciniovou a Hamburgem,<sup>12</sup> a BDNF (z mozku odvozený neurotrofní faktor, Brain Derived Neurotrophic Factor), izolovaný v roce 1982 Bardem, jsou proteinové faktory, které regulují růst, přežití a morfologii neuronálních populací během vývoje dospělého mozku. Tyto dva neurotrofiny jsou navíc schopné ovlivňovat funkce neuronů, jako je excitovatelnost, synaptogeneze a synaptická plasticita.<sup>13</sup>

Polymorfismy BDNF byly spojeny s epilepsií. U pacientů s epilepsií jsou hladiny BDNF a BDNF mRNA up-regulovány.<sup>14</sup> BDNF moduluje působení na GABA receptory synaptickou inhibiční a excitační transmisí.<sup>15</sup>

Neurotrofiny se nejdříve syntetizují jako prekurzory (proneurotrofiny), které posléze podléhají procesům proteolýzy enzymem furinem nebo prokonvertázami, díky nimž vznikají zralé neurotrofiny. Tyto neurotrofiny mají molekulovou hmotnost kolem 12 kDa a vytvářejí stabilní dimery, které jsou během vývoje exprimovány v malých množstvích.

Mechanismy alternativního sestřihu (splicing) a posttranslační modifikace vytvářejí alespoň dvě izoformy každého neurotrofinu a receptoru, které spolu různými způsoby interagují. Působí v celém těle, neboť se vytvářejí v centrálním nervovém systému, periferním nervovém systému, endokrinním a imunitním systému, ve slinných žlázách, kůži, očích, ledvinách a prostatě.

Jejich fyziologická koncentrace je v řádu pikogramů. Na buněčném povrchu se s různými účinky váží na dvě rodiny receptorů: 1) receptory náležející do rodiny tyrosinkinázových receptorů Trk; 2) p75(NTR), příslušník nadrodiny receptorů pro TNF (faktor nádorové nekrózy)

Cílem této studie bylo zhodnocení, zda kombinovaná terapie low dose léčivými přípravky může vést ke snížení frekvence záchvatů, snížení užívání antiepileptických léků a omezení nežádoucích vedlejších účinků, jako je ospalost a sedace (výrazných zvláště v případě benzodiazepinů a barbiturátů), které mohou omezovat mentální aktivity (učení, míra pozornosti, bystrost, se zřejmými důsledky pro výkonnost ve škole a v práci, řízení a sportovní aktivity) nebo způsobit poruchy chování, motorickou hyperaktivitu, negativismus, nepřátelství, agresivní chování, zvýšenou sekreci slin, růst chloupků v obličeji a hypertrofii dásní.

## PACIENTI A METODY

Do studie bylo začleněno 12 pacientů s diagnózou epilepsie (6 mužů a 6 žen) ve věku mezi 4 a 27 lety.

Sledováno bylo množství užívaných antiepileptických léků a počet záchvatů/měsíc, jimiž pacienti trpěli navzdory užívaným lékům. Byla také zjišťována přítomnost souběžných onemocnění. V okamžiku konečného hodnocení se opět zjišťovalo množství užívaných léků a počet záchvatů.

Pacienti užívali: **GUNA-BDNF gtt.**, **GUNA-NGF gtt.**, **Guna Matrix gtt.**, **Colostrononi sáčky.**

Low dose přípravky a potravinové doplňky	Dávkování
Guna-BDNF	20 kapek/ráno a večer
Guna-NGF	20 kapek/ráno a večer
Guna – Matrix	20 kapek/ráno
Colostrononi	20 sáčků/měsíčně x 3 měsíce

## DISKUSE A ZÁVĚRY

Epileptické záchvaty negativním způsobem ovlivňují kvalitu života pacientů a rodinných příslušníků, a to i v případě, kdy jsou léčeny antiepileptiky, neboť jsou s léčbou často spojeny nežádoucí účinky. Zvolená terapie zahrnuje drenážní přístup, cílenou léčbu střevního prostředí (Gut-Brain Axis) a podávání neurotrofních látek. Drenáž extracelulární matrix pomocí přípravku **GUNA-Matrix** umožňuje low dose přípravkům působit efektivněji.<sup>16</sup> Podávání Colostrononi napomáhá obnovit rovnováhu střevního mikrobiomu. V posledním desetiletí výzkumníci prokázali obousměrný vztah mezi střevním mikrobiomem a mozkovými funkcemi prostřednictvím neuronálních, endokrinních a imunitních mechanismů.

Obnova rovnováhy střevního mikrobiomu je ještě výraznější, pokud je léčba spojena se změnou stravovacích návyků (zvýšení konzumace ovoce a zeleniny, uměřený příjem živočišných proteinů s výrazným omezením konzumace mléčných produktů, vyloučení slazených nápojů, glukózových sirupů a jednoduchých cukrů).<sup>17</sup> Oba neurotrofiny **Guna-BDNF** a **Guna-NGF** nejen vyživují a chrání neurony, ale mají také „opravující“ účinek v dokonalé shodě s definicí epilepsie navržené ILAE jako „poruchy“ mozku.

Při analýze dat získaných na konci studie je evidentní jak výrazný úbytek počtu záchvatů, tak i snížení množství užívaných léků, s důležitým omezením/vymizením nežádoucích účinků, jež zatěžovaly pacienty.

Důležitý výsledek léčby epilepsie prostřednictvím terapie nízkými

dávkami lze přirovnat k terapeutické „ouvertuře“, která může být předstupněm významnějších výsledků nebo může být výsledkem jediným.

Tyto inovativní terapeutické možnosti mohou umožnit vyhnout se invazivním zákrokům, jako je chirurgický zákrok či VNS.

Je samozřejmě žádoucí zapojit do studie více pacientů a provést další studie pro potvrzení účinnosti této léčby.

## Literatura

1. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et Al. – *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia*. 2005;46:470-472.
2. Panayiotopoulos C.P. – *The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution*. In *Epilepsia*. Dec. 2011; vol. 52, n° 12, pp. 2155-60.
3. Longo D.L. – *369 Seizures and Epilepsy*. In *Harrison's principles of internal medicine*, 18th, McGraw-Hill; 2012, p. 3258.
4. *Epilepsy: historical overview*. In *Health A-Z* www.webmd.com.
5. Hirtz D., Thurman D.J., Gwinn-Hardy K., Mohamed M., Chaudhuri A.R., Zalutsky R. – *How common are the 'common' neurologic disorders?* In *Neurology*. Jan 2007; vol. 68, n° 5, pp. 326-37.
6. Hauser W.A., Kurland L.T. – *The epidemiology of epilepsy*. In *Rochester, Minnesota, 1935 through 1967*, In *Epilepsia*. 1975; vol. 16, n° 1, pp.1-66.
7. *National Clinical Guideline Centre*, 2012.
8. Eadie M.J. – *Shortcomings in the current treatment of epilepsy*. In *Expert Review of Neurotherapeutics*, Dec. 2012; vol. 12, n° 12, pp. 1419-27.
9. Duncan J.S., Sander J.W., Sisodiya S.M. and Walker M.C. – *Adult epilepsy*. *Lancet*. 1 Apr 2006; vol. 367, n° 9516, pp.1087-100.
10. Duncan J.S. – *Epilepsy surgery*. *Clinical Medicine*. April 2007; vol. 7, n° 2, London, pp. 137-42.
11. Bergey G.K. – *Neurostimulation in the treatment of epilepsy*. In *Experimental neurology*. June 2013; vol. 244, pp. 87-95.
12. Cohen S., Levi-Montalcini R., Hamburger V. – *A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcom AS 37 and 180*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1954; vol. 40, n° 10, pp.1014-1018.
13. *Dizionario di Medicina Treccani*; 2010.
14. Gall C., Lauterborn J., Bundman M., Murray K., Isackson P. – *Seizures and the regulation of neurotrophic factor and neuropeptide gene expression in brain*. *Epilepsy Research*. 1991; Supplement 4: 225-45.
15. Tanaka T., Saito H., Matsuki N. – *Inhibition of GABAA synaptic responses by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat hippocampus*. *The Journal of Neuroscience*. May 1997; 17(9): 2959-66.
16. Milani L. – *Terapia dell'invecchiamento della matrice: la ricarica dell'orologio biologico*. *La Med. Biol.*, 2004/4; 17-25.
17. Milani L., Pelosi E. – *Dalla neuroinfiammazione alla neurodegenerazione. Recenti evidenze decostruiscono lo stile di vita pro-infiammatorio*. *La Med. Biol.*, 2016/2; 3-16.