

Využití regulačních postupů u poruch reprodukčních funkcí

MUDr. Maurizio Passafaro

gynekolog a porodník, Milán, Itálie

Neploidnost, ať částečná, nebo úplná, dnes představuje velmi vážný problém. Postihuje globálně miliony lidí a ve vyspělých zemích ještě prohlubuje beztak vážnou demografickou krizi. Poslední výzkumy ukazují, že klasické terapeutické instrumentarium pro boj s neplodností lze s úspěchem podpořit a obohatit o postupy fyziologické regulační medicíny (FRM).

Recentní výzkumy ukázaly, že klinické projevy neplodnosti jsou propojeny s výkyvy ve fungování psycho-neuro-endokrino-imunitního systému (P.N.E.I.). Právě tato skutečnost je oporou možnosti s úspěchem aplikovat postupy FRM při léčbě infertility a právě ona byla leitmotivem odborného semináře nazvaného „Nové horizonty v gynekologii“. Hlavním mluvčím přednášky, jež proběhla 5. května 2017 v sídle společnosti Edukafarm v Jesenici u Prahy, byl italský gynekolog a porodník **MUDr. Maurizio Passafaro**.

Zásadním faktorem plodnosti je věk ženy

„Plně respektuji standardní postupy pro léčbu reprodukčních poruch, FRM však nabízí možnosti doplnit je a zvýšit tak účinnost i komfort terapie,“ řekl na úvod své prezentace dr. Passafaro. Jedním z nejdůležitějších argumentů, proč využívat postupy FRM, je fakt, že jejich prostřednictvím lze ovlivňovat chronický zánět, který sehrává významnou roli jak u neplodnosti, tak patologických stavů, s nimiž se infertilita může pojít. Jde například o chronickou pánevní bolest, endometriózu, poruchy menstruačního cyklu, premenstruační syndrom, amenoreu, syndrom polycystických ovarií, klimakterium a menopauzu, osteoporózu, kandidózu a nemoci způsobené HPV viry.

V celém západním světě představuje neplodnost velký problém. Přitom od 70. let minulého století se posouvá vzhůru věk žen při prvním početí. Zatímco před 10 lety bylo italským prvorodičkám v průměru 28,9 let, dnes se jejich věkový průměr posunul na 31,5 roku. S nárůstem pak koreluje nárůst spontánních potratů a snížená plodnost, za nimiž je nutno hledat snížení ovariální rezervy. K výsledkům hledání faktorů stavu ovariální rezervy patří dvě zásadní zjištění: 1) žádný ze zkoumaných parametrů (např. hladina antimülleriánského hormonu či množství antrálních folikulů) nelze považovat za rozhodující diagnostické kritérium neplodnosti, 2) nejdůležitějším parametrem, pokud jde o plodnost ženy, je její věk.

Je tedy otázka, odkud s rozmatáváním gordického uzlu ženské neplodnosti začít. Hodně prací zmiňuje imunitní systém, je dokonce popsána imunologická neplodnost. Studie provedená před dvěma lety zmapovala přítomnost Th1 a Th2 linie lymfocytů a cytokinů při určitých stadiích neplodnosti. „Právě o tato zjištění se opírá moje klinická studie léčby neplodnosti pomocí prostředků FRM, především nízkých dávek hormonů, cytokinů a anticytokinů. Výsledky této studie byly zveřejněny loni v září v Miláně a také v časopise *Biotherapeutics* 4/2016,“ řekl dr. Passafaro.

FRM přístup není protikladem jiných terapií

Neplodnost je podle WHO definována neschopností otěhotnět po 12 měsících pravidelného nechráněného pohlavního styku. Řeší se několika způsoby: standardní terapii představuje indukce ovulace klomifenem (vede k hyperestrogennímu stavu), následují procedury asistované reprodukce, kdy umělé oplodnění ještě z nemalé části představuje přírodní cestu, což o fertilizaci *in vitro* říci nelze. Asistovaná reprodukce sestává z laboratorní části a části farmakologické, v níž podáváním exogenních gonadotropinů dochází k blokování hypothalamu.

Dr. Maurizio Passafaro: Podávání cytokinů v rámci léčby neplodnosti vychází ze skutečnosti, že v etiologii gynekologických chorob spjatých s neplodností figurují chronické zánětlivé stavy. U neplodných žen se objevují poruchy vztahu mezi IL-1 beta a jeho inhibitory a důvodem neplodnosti může být též změna poměru Th1/Th2 lymfocytů.



Přístup fyziologické regulační medicíny, označované také jako medicína nízkých dávek, není koncipován jako protiklad jiných možností terapie, ale buď jako jejich doplněk, nebo jedna z variant. Dle dr. Passafara „k výhodám přístupu FRM patří, že využívá nízké, fyziologické dávky biogenních látek, na něž jsou příslušné receptory nastaveny, takže je účinný, přičemž není zatížen nežádoucími účinky a je ekonomicky únosný. Opírá se o recentní vědecké výzkumy a odpovídá zásadám medicíny založené na důkazech“.



Přednáška dr. Passafara měla mezi českými lékaři vynikající ohlas

Jak ukazují četné práce, klíčovou roli v reprodukci sehrává melatonin. Ovlivňuje spouštěcí oblasti pro gonadotropiny, v průběhu měsíce dosahuje jednoho vrcholu ve folikulární fázi, kdy vajíčko dozrává, druhého v pozdní luteální fázi, kdy je vajíčko připraveno k oplodnění a zahájení vývoje plodu. Melatonin tedy podporuje zrání oocytů a implantaci embrya, a proto se doporučuje jeho podávání u procedur asistované reprodukce.

Dalším důležitým hormonem je luteinizační hormon, jenž napomáhá řešit dysregulaci gonadotropinů, která se u neplodnosti vyskytuje; literatura doporučuje podávat jej před asistovanou reprodukci. Podávání cytokinů v rámci léčby neplodnosti pak vychází ze skutečnosti, že v etiologii gynekologických chorob spjatých s neplodností figurují chronické zánětlivé stavy. U neplodných žen se objevují poruchy vztahu mezi IL-1 beta a jeho inhibitory a důvodem neplodnosti může být též změna poměru Th1/Th2 lymfocytů. Americká studie z roku 2012 došla k závěru, že k léčbě neplodnosti a chorob v rané fázi těhotenství je na místě používat léky regulující zánět, obzvláště regulační faktory populací lymfocytů CSF a IL-10.

FRM PROTOKOL PRO PODPORU PLODNOSTI

- **Guna-Melatonin:** 15 kapek per os večer – kontinuální terapie.
- **Guna-LH (luteinizační hormon):** 10 kapek per os od 5. do 10. dne cyklu; 20 kapek per os od 11. do 25. dne.
- **Guna-IL 10:** 10 kapek per os obden; po využívání nahradit přípravkem
- **Guna-Anti IL 1:** 10 kapek per os obden.

První dva zmíněné přípravky slouží k regulaci a vyladění endokrinního systému na buněčné úrovni, dva zbylé plní tutéž roli u systému imunitního. **Celková doba trvání protokolu je pět měsíců.**



Výsledky studie dr. Passafara

Samostatnou otázkou výše zmíněného protokolu tvoří délka terapie. „Nic nebrání, aby probíhala dlouhodoběji, já jsem však ve své studii zvolil délku 5 měsíců, protože literatura uvádí, že na jeden cyklus připadá zhruba 20% pravděpodobnost otěhotnění; na mnou zvolenou dobu tedy teoreticky připadá pravděpodobnost otěhotnění 100 %. U asistované reprodukce tato pravděpodobnost dosahuje míry 26 %, což implikuje dosažení gravidity během čtyř měsíců podávání,“ vysvětlil dr. Passafaro.

Šanci ženy na otěhotnění výrazně snižují papilomavirové (HPV) infekce, jež postihují zhruba 70 % žen. HPV typy 16, 18, 31 a 45 představují pro ženu vysoký stupeň rizika, neboť v průběhu několika let mohou vést až k rozvoji maligních neoplastických změn. HPV infekty však nelze spojovat výhradně s působením virů, do hry vstupuje také imunitní složka pacientky, což znamená, že její podporou lze v mnoha případech patologickému pomnožení virů zabránit.

Italský gynekolog ve své studii nadále pokračuje a nyní je do ní zahrnuto již 28 žen s průměrným věkem 37,5 roku. Celkem 7 z oněch 28 žen již prošlo předchozím těhotenstvím, s bilancí 5 porodů a 12 samovolných potratů. Dosud nerodiší ženy tedy představovaly 75 % účastnic studie, 8 pacientek dříve podstoupilo asistovanou reprodukci, 2 těhotenství byla ukončena samovolným potratem v 6. týdnu a u 6 pacientek došlo k zastavení vývoje.

Výsledky studie 5měsíčního podávání výše uvedené léčby nízkými dávkami ženám s diagnózou neplodnosti jsou takové, že z 28 otěhotnělo 23, tedy 82,15 % žen, v průměrné době 3 měsíců léčby, k otěhotnění nedošlo u 5, tedy 17,85 % léčených žen. Průměrná přirozená prevalence plodnosti za tři měsíce je 60 %, při asistované reprodukci otěhotní za tři měsíce v průměru 78 % žen. Ve srovnání s těmito hodnotami je prevalence otěhotnění při léčbě neplodnosti podle metod medicíny nízkých dávek (82,15 %) vyšší, byť při srovnání s asistovanou reprodukci nebylo dosaženo statistické významnosti. Celkově lze říci, že výsledky terapie, již použil dr. Passafaro, jsou statisticky významnější než u přirozené míry plodnosti, tedy kdyby se čekalo bez jakéhokoli zásahu, až žena otěhotní přirozenou cestou.

Chronická pánevní bolest

Neplodnost velice často vzniká u žen, které trpí chronickou pánevní bolestí. Jde o multifaktoriální onemocnění, v jehož vzniku významnou roli sehrává chronický zánět nízkého stupně se změněnou hladinou cytokinů. Dalšími faktory jsou například porucha neuroendokrinní regulace a dysfunkce progesteronových (gestagenních) receptorů.

Základem standardní analgetické terapie pánevní bolesti je užívání analgetik a koanalgetik (patří k nim například antiepileptika a antidepresi-

va). Kromě toho se aplikuje léčba zaměřená na příčiny, pokud se je podaří zjistit. K častým příčinám patří endometrióza, charakterizovaná existencí ložisek děložní sliznice (endometria) mimo děložní dutinu (např. v peritoneu či ovariu). Tato ložiska reagují na hormonální změny v průběhu menstruačního cyklu tak, že v nich probíhá narůstání, přeměna a odlučování s krvácením stejně jako ve sliznici děložní. Popsaný proces poškozuje tkáň v okolí ložiska, způsobuje bolesti a mohou také vznikat srůsty.

Cílem terapie endometriózy je zablokování vlivu přirozených hormonů na ložiska, v nichž pak popsané změny neprobíhají a ložiska se zmenší, či dokonce vymizí. V léčbě endometriózy se užívají kromě analgetik různé typy hormonální léčby (estrogen-gestagenová antikoncepce, analoga gonadotropin releasing hormonu [GnRH], progestiny [gestageny], deriváty androgenů jako danazol); někdy i chirurgická léčba k odstranění ložisek.

Studie, které se zabývaly výskytem cytokinů u žen s chronickou pánevní bolestí (celkem 17 studií publikovaných v letech 1997–2015), ukázaly, že u těchto pacientek se často vyskytují změněné hladiny některých cytokinů: výrazné zvýšení hladiny interleukinu 6 (IL-6) v séru (S) a peritoneální tekutině (PT), výrazné zvýšení hladiny IL-8 v PT a mírné zvýšení v séru, výrazné zvýšení IL-4 v S a PT, výrazné zvýšení hladiny tumor nekrotizujícího faktoru-alfa (TNF-alfa) v PT a v séru. Vesměs jde o zvýšení prozánětlivých cytokinů, což je doklad probíhajícího zánětlivého procesu. Kromě toho bylo u těchto žen zjištěno výrazné snížení IL-1 RA (antagonisty receptoru prozánětlivého cytokinu IL-1) v PT. IL-1 RA působí protizánětlivě; jeho snížená hladina je tedy také markerem přítomnosti zánětlivého procesu.

Protože – jak ukázaly některé studie – u chronické pánevní bolesti sehrává etiologickou roli chronický zánět nízkého stupně s převahou Th1 lymfocytů a zvýšenou expresí prozánětlivých cytokinů (TNF-alfa, IL-6, IL-8), doporučuje medicína nízkých dávek obnovu rovnováhy Th1/Th2 prostřednictvím podávání protizánětlivých cytokinů a stimulaci obnovy přirozených neuroendokrinních procesů prostřednictvím regulace osy hypofýza-imunitní systém-gonády.

Významná role chronického zánětu vyplývá i ze zjištění, že ženy s endometriózou a pánevní bolestí mívají nejen vyšší hladinu prozánětlivého cytokinu IL-1, ale i sníženou hladinu faktorů, které inhibují tento cytokin, např. faktorů inhibujících receptor IL-1 II. typu (IL-1 R2). Proto má v protokolu medicíny nízkých dávek u chronické pánevní bolesti své místo přípravek s obsahem anticyklinu anti-IL-1 (přípravek Guna-Flam). Do tohoto protokolu patří i látky podporující sekreci gonadotropinů stimulací sekrece gonadotropiny uvolňujícího hormonu (GnRH).

V léčbě endometriózy jako jedné ze základních příčin pánevní bolesti se uplatňuje působení proti stimulaci endometria estrogenu. Ve standardní léčbě tuto roli sehrávají látky s hypoestrogenizujícím účinkem, které způsobí atrofii ektopického endometria. Takovou látkou je např. analog GnRH danazol. V medicíně nízkých dávek tuto roli hraje melatonin a beta-endorfin, který má v oblasti fertility obdobné účinky jako neuropeptid působící na úrovni CNS a sehrávající významnou roli v pubertální hormonální vytrávení a v plodnosti jak žen, tak mužů – kisspeptin.

„Protokol medicíny nízkých dávek pro léčbu chronické pánevní bolesti zahrnuje melatonin, jenž má aktivační účinek na aktivitu GnRH neuronů, beta-endorfin, mající obdobné účinky jako kisspeptin, který je hlavní regulační faktor sekrece gonadotropinů, aktivuje GnRH neurony a stimuluje sekreci luteinizačního hormonu (LH). Společné podávání melatoninu a beta-endorfinu sehrává tutéž roli jako působení agonisty/analogu GnRH. Přípravek Guna-Flam s obsahem antagonisty prozánětlivého cytokinu IL-1 a dalších složek působí protizánětlivě,“ shrnul dr. Passafaro.

Přípravek medicíny nízkých dávek **Guna-Flam** obsahuje anticyklin

anti-IL-1, který působí proti prozánětlivému interleukinu IL-1, dále např. protizánětlivý cytokin IL-10 a řadu dalších látek tlumících chronický zánět.

Bolestivá menstruace

U 40–60 % žen je menstruace provázena bolestmi; tento patologický stav je označován jako dysmenorea. Přibližně 40 % žen má různé obtíže v druhé polovině cyklu (premenstruační syndrom, PMS). Méně časté bývají bolesti uprostřed cyklu (intermenstruační bolesti). Celkem 90 % žen pocituje nějaký dyskomfort minimálně během jednoho menstruačního cyklu; 5–10 % žen s dysmenoreou má potíže natolik významné, že vyhledají lékaře. Dysmenoreou dělíme na primární (funkční, spastická) – objeví se hned po menarché – a sekundární (organická) – objevuje se později, jako příznak či následek organického onemocnění. Obě formy jsou spjaty se zvýšenou produkcí prostaglandinů.

Ve standardní léčbě primární dysmenorey se uplatňují analgetická léčiva (např. NSAIDs), v léčbě sekundární dysmenorey léčiva ovlivňující základní onemocnění, např. endometriózu či adenomyózu. Adenomyóza je onemocnění, které vzniká následkem přesunu normální žlázové výstelky děložní dutiny (endometria) do děložní svaloviny (myometria); často se vyskytuje v kombinaci s endometriózou či děložním myomem. U žen s adenomyózou je nejradikálnější metodou léčby hysterektomie. Farmakoterapeutické možnosti zahrnují např. progestiny (gestageny, např. levonorgestrel).



Medicína nízkých dávek představuje v léčbě dysmenorey komplementární metodu; doporučuje např. přípravky s nízkými dávkami progesteronu, dále přípravky s obsahem protizánětlivého anticyklinu anti-IL-1 (vzhledem k předpokládané roli zánětlivého procesu v etiologii dysmenorey) a přípravek **Guna-PMS**, zaměřený na úpravu symptomů premenstruačního syndromu (PMS). **Guna-PMS** je přípravek medicíny nízkých dávek, zaměřený na úpravu příznaků premenstruačního syndromu působením na procesy, jež tyto symptomy vyvolávají. Místo zde má také přípravek **Guna-Fem**, který přispívá k nastolení celkové hormonální rovnováhy, a drenáž pomocí **Guna-Lympho**.

Vynechávání menstruace a jeho řešení

Amenorea je vynechání menstruace (minimálně dvou cyklů) u ženy v období pohlavní zralosti. Fyziologická je amenorea v období dětství, těhotenství, období laktace a v postmenopauzálním období. Podle doby vzniku se dělí na primární a sekundární. Primární amenorea (pokud se me-



narché nedostaví do 15. roku věku) může mít různé příčiny, např. agenezi dělohy, hypoplázií rodidel; dysgenezi gonád, hypothalamohypofyzární insuficienci, hyperprolaktinémii. Sekundární amenorea je definována jako 3 měsíce a déle trvající vynechání menstruace u ženy, která dosud menstruovala. Nejčastější příčinou bývá porucha v oblasti hypothalamu.

Jednou z příčin primární amenorey může být Mayer-Rokitansky-Küster-Hauserův syndrom (MKRH syndrom) – vrozená vývojová vada charakterizovaná zakrněním nebo úplnou absencí dělohy a částečně i pochvy a vejcovodů. Vaječníky jsou normálně vyvinuté a funkční a u postižených žen se s příchodem puberty vyvinou sekundární pohlavní znaky, ale k menstruaci nedojde. Případná ageneze pochvy je řešitelná plastickou operací. Ženy s MKRH mohou vést normální sexuální život, neplodnost je však trvalá. Funkční vaječníky však umožňují početí dítěte s využitím oplazení *in vitro* a jeho donošení v děloze náhradní matky.

Nejčastější příčinou sekundární amenorey jsou poruchy v oblasti hypothalamo-hypofyzární (61 %; porucha v oblasti hypothalamu je vůbec nejčastější příčinou amenorey), k dalším patří hormonální příčiny v jiné oblasti, např. hyperprolaktinémie (18%), poruchy funkce thyreoidey. Jednou z příčin je tzv. Ashermanův syndrom (amenorrhoea traumatica) v důsledku synechií po zákrocích na děložním endometriu. Jde o iatrogenní poškození nešetřenými anebo opakovanými instrumentálními revizemi dutiny děložní např. po kyretáži, myomektomii nebo jako komplikace v souvislosti s umělým ukončením těhotenství.

K rozvinutí poruchy přispívají některá léčiva, např. antipsychotika, chemoterapeutika, antidepressiva, antihypertenziva a antialergika, a také životní styl (např. nadměrná ztráta hmotnosti, obezita, stravovací návyky, poruchy příjmu potravy a stres). Standardní léčba spočívá v substituční terapii, estrogenizaci, kdy se podává ethinylestradiol v postupně se zvyšujících dávkách. V některých případech se terapeuticky využívá růstový hormon.

V rámci protokolu nízkých dávek pro komplementární léčbu sekundární amenorey je možno kromě přípravků **Guna-Beta estradiol** a **Guna-Melatonin** (indikovaný v případech hyperprolaktinémie, neboť melatonin působí proti účinku prolaktinu) použít též přípravek **Guna-Beta endorfin**, jenž má obdobnou funkci jako kisspeptin, který je regulačním faktorem sekrece gonadotropinů – stimuluje sekreci GnRH v hypothalamu. Přípravek Guna-Matrix je užíván k detoxikaci extracelulární matrix.

Multikomponentní přípravek **Guna-Matrix** různými mechanismy přispívá k detoxikaci mezibuněčné hmoty – extracelulární matrix (ECM). Extracelulární matrix je hmota vyplňující mezibuněčný prostor. Skládá se z proteinů (zejména kolagenu) a z glykosaminoglykanů (převažují proteo-

glykany) a glykoproteinů (laminin, fibronektin). ECM hraje důležitou roli v biotransformaci a odstraňování xenobiotik z organismu.

PCOS a děložní fibromatóza

Další poruchou, jež může vyústit až v ženinu neplodnost, je syndrom polycystických ovarií (PCOS). Pojí se s ním nepravidelný cyklus, který se již od mládí může vyznačovat buď extrémně krátkými, nebo dlouhými periodami. Pacientky vykazují hyperandrogenismus, mívají také problémy s kůží, objevuje se zde genetická zátěž, projevující se změnami na cytochromu P450 a změnami hormonální produkce, estrogenů i progesteronů. Patologie PCOS týkající se vaječníků je nejspíš pouze okrajová, je spojena především se systémovým zánětem nízkého stupně, změnou sekrece cytokinů a nacházíme i změny hormonálních receptorů.

Do terapie s ohledem na symptomatologii vstupuje s gynekologem také endokrinolog, internista či diabetolog. Jak ukazuje literatura, léčba obvykle zahrnuje hypokalorickou dietu, podávání estrogenů a progestinů, blokaci estrogenových receptorů, stimulaci sekrece FSH a podávání metforminu či statinů. Ač některá zmíněná léčiva zánětlivý proces ovlivňují (např. metformin), přímo na chronický zánět žádná farmakologická terapie zaměřena není. Tuto terapeutickou intenci však splňuje následující protokol medicíny nízkých dávek: **Guna-Fem** (20 kapek večer), **Guna-Melatonin** (20 kapek večer), **Guna-IL 10** (10 kapek ráno), **Guna-FSH** (15 kapek ve folikulární fázi), **Guna-Progesteron** (15 kapek v luteální fázi) a jako drenáž **Guna-Lympho** (20 kapek 2krát denně).

Recentní práce ukazují, že chronický zánět je v pozadí také u děložní fibromatózy. Roli klíčového profibrotického cytokinu zde sehrává transformační růstový faktor TGF-beta, který způsobuje zvýšené narůstání extracelulární matrix a její sníženou degradaci. Standardní terapie zahrnuje NSAIDs, perorální kombinované estrogény a gestageny, syntetická analoga LHRH, deriváty progesteronu či androgenů a chirurgické řešení. V rámci doplňkové léčby prostředky medicíny nízkých dávek lze využít přípravky **Guna-IL 12** (15 kapek 2krát denně), **Guna-Progesteron** (15 kapek 2krát denně), **Guna-Melatonin** spolu s **Guna-Beta endorfinem** (15 plus 15 kapek večer) a na drenáž **Guna-Matrix**.

Klimakterium

„Klimakterium – přechod – je období vyhasínání pohlavního cyklu ženy. Trebaže jde o fyziologický proces, bývá velmi často spojen s výskytem patologických stavů: změnou tělesné hmotnosti, metabolickými či kardiovaskulárními poruchami, změnou trofismu kůže, sliznic a svalů. Proto zaslouží pozornost také z hlediska terapeutického, což ještě podtrhuje prokázaný zvýšený výskyt prozánětlivých cytokinů v této etapě života ženy;“ uvedl další pasáž své prezentace dr. Passafaro.

Nástup klimakteria (obvykle mezi 45.–55. rokem) je určen úbytkem ovariálních folikulů. Část z nich je v průběhu života spotřebována při uvolňování vajíček, většina zaniká. Dojde ke snížení produkce ovariálních steroidů a inhibinů, zpětnou vazbou se zvyšují hladiny hypothalamických a hypofyzárních hormonů. První laboratorní známkou je zvýšení FSH (folikulostimulačního hormonu) při ještě normální hladině LH (luteinizačního hormonu) a estradiolu, s dalším snižováním počtu folikulů dochází k poklesu tvorby estradiolu a progesteronu. V důsledku toho se menstruační cyklus prodlužuje, až zcela ustává, nastává menopauza. Objevuje se postklimakterický vazomotorický syndrom a další výše zmíněné zdravotní problémy, snižující kvalitu života ženy. Hormonální

Chronický zánět je v pozadí také u děložní fibromatózy. Standardní terapie zahrnuje NSAIDs, perorální kombinované estrogény a gestageny, syntetická analoga LHRH, deriváty progesteronu či androgenů a chirurgické řešení. V rámci adjuvantní léčby prostředky medicíny nízkých dávek lze využít přípravky Guna-IL 12 (15 kapek 2krát denně), Guna-Progesteron (15 kapek 2krát denně), Guna-Melatonin spolu s Guna-Beta endorfinem (15 plus 15 kapek večer) a na drenáž Guna-Matrix.

substituční terapie (HRT) estrogény a gestageny je spojena s rizikem nežádoucích účinků, např. mastodynie a retence tekutin; s estrogény se pojí riziko nauzey, křeče dolních končetin a bolesti hlavy, s gestageny složkou deprese, anxieta, nadýmání a nežádoucí zvýšení chuti k jídlu s následným vznikem nadváhy. Dlouhodobé užívání HRT (nad 10 let) zvyšuje riziko karcinomu prsu o 30 %. Estrogény mohou být promotorem růstu karcinomu prsu. Dále HRT zvyšuje riziko tromboembolické nemoci. K podpůrné léčbě postklimakterického vazomotorického syndromu se užívají také antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI).

Výzkumné práce ukázaly, že nízké dávky estradiolu mohou upravit příznaky postklimakterického vazomotorického syndromu srovnatelně nebo i výrazněji než antidepresivum ze skupiny SSRI venlafaxin. Z těchto poznatků vychází místo nízkých dávek v rámci FRM protokolu pro léčbu tohoto syndromu.

Nabídka medicíny nízkých dávek (srovnatelných s fyziologickými hladinami) pro ženy s postklimakterickým syndromem může přispět ke kompenzaci hormonální nerovnováhy spojené s tímto stavem a snížit intenzitu příznaků. Je možno použít přípravek **Guna-Fem**, dále přípravek **Guna-Beta estradiol**, **Guna-Melatonin**, vhodný, pokud žena trpí nespavostí, a přípravek **Guna-Serotonin**, napravující často sníženou hladinu serotoninu v menopauze. Přípravek **Guna-Matrix** je určen k detoxikaci extracelulárního prostoru, kde se v menopauze také objevují změny.

Začít s touto terapií je možno již při prvních příznacích menopauzy, tedy mezi 40.–45. rokem života, vysazení je na místě v okamžiku, kdy se žena cítí po zdravotní stránce fit a je psychicky vyladěna tak, že je sama se sebou spokojena.

V období menopauzy je velmi častý výskyt osteoporózy, za níž je třeba hledat nedostatek estrogenu, což způsobuje zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů. Protokol medicíny nízkých dávek sestává v této indikaci z přípravku **Guna-Fem** (20 kapek 2krát denně), případně užívaného společně s **Guna-Beta estradiolem** v téže dávce, dále z **Guna-IL 10** a přípravku **Osteobios** (20 kapek 2krát denně). K drenáži a alkalizaci (s osteoporózou spjatá acidifikace zbavuje kosti vápníku) se zde využívá přípravek **Guna-Matrix**.

HPV infekce, kandidóza, hyperprolaktémie

Šanci ženy na otěhotnění výrazně snižují papilomavirové (HPV) infekce, jež postihují zhruba 70 % žen. HPV typy 16, 18, 31 a 45 představují pro ženu vysoký stupeň rizika, neboť v průběhu několika let mohou vést až k rozvoji maligních neoplastických změn. HPV infekty však nelze spojovat výhradně s působením virů, do hry vstupuje také imunitní složka pacientky, což znamená, že její podporou lze v mnoha případech patologickému pomnožení virů zabránit.

Medicína nízkých dávek se zde uplatňuje na úrovni imunologie, například při nastolování rovnováhy mezi Th1 a Th2 liniemi lymfocytů, jejíž narušení se objevuje u pacientek s již rozvinutým nádorovým onemocněním děložního čípku. Protokol medicíny nízkých dávek u žen s **HPV infekcí** sestává z přípravku **Guna-INF gama**, který stimuluje Th1 buněk zvyšuje aktivitu supresorových lymfocytů a NK buněk, a přípravek **Citomix**, stimulačního a regulujícího buněčnou imunitní odpověď. „Sahám zde s oblibou také po přípravku **2LPAPI** (výrobce: LaboLife), jenž se užívá 1krát denně po dobu 6–8 měsíců. Balení obsahuje 30 kapslí, které žena užívá v přesně určeném pořadí. Důvodem je jejich nepatrně odlišné složení, jež cíleně koresponduje s vývojem imunitní reakce,“ uvedl dr. Passafaro. Zmíněný přípravek je v ČR k dispozici.

K velmi častým a navíc obtěžujícím postižením patří kandidóza. Jde o vulvovaginitidy vyvolávané kvasinkou *Candida albicans*, postihující nejméně tři ze čtyř žen ve fertilitním věku. U zhruba 5 % žen jde o rekurentní infekci se třemi či více recidivami ročně. Hlavním problémem recidiv této infekce není podle dr. Passafara opakovaný přenos pohlavním stykem, ale fakt, že kandida sídlící v organismu „využije“ imunitní oslabení ke svému pomnožení; dalším etiologickým faktorem může být změna střevní bakteriální flóry. Stejně jako ve všech předchozích případech lze protokol medicíny nízkých dávek uplatnit samostatně nebo jako doplněk standardní terapie, kterou v daném případě představují antimykotika. Medicínu nízkých dávek u této infekce reprezentují přípravky **Eubioflor** a **Guna-Mycox**, k nimž se v případě recidivující kandidózy přidává **Guna-IL 6**.

Poté se se italský gynekolog a porodník zastavil ještě u hyperprolaktinémie, která představuje jednu z nejčastějších poruch oblasti hypothalamus–hypofýza v klinické praxi. Ve většině případů jsou důvodem poruchy adenohypofýzy (prolaktinom), příčinou mohou být i jiná onemocnění v oblasti hypothalamu a hypofýzy, hyperprolaktinémii mohou působit i jiné patologické stavy (např. periferní hypotyreóza) a některé léky (velká část psychofarmak). V některých případech mírné hyperprolaktinémie se etiologii nedaří zjistit (idiopatická hyperprolaktinémie). Standardní terapie se řídí příčinou, např. u prolaktinomů spočívá v podávání dopaminergních agonistů nebo v neurochirurgickém zákroku. Medicína nízkých dávek nabízí (s přihlédnutím k etiologii) např. přípravky **Guna-Melatonin** a **Guna-T3**.

V závěru své prezentace se dr. Passafaro uchýlil k metafoře, již se početnému lékařskému auditoriu pokusil přiblížit své pojetí vztahu klasické medicíny a medicíny nízkých dávek: „Je zřejmě pravda, že v dějinách lidského myšlení dochází k nejneproduktivnějšímu rozvoji tam, kde se stýkají různé myšlenkové linie (...) Pokud se skutečně střetávají (...) tak, že vzniká efektivní interakce, můžeme doufat, že dojde k novému a zajímavému pokroku.“ Citát pochází z knihy Fyzika a filosofie slavného německého fyzika a matematika Wernera Heisenberga.

PhDr. Pavel Taněv, MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., PharmDr. Lucie Kotlářová