

TERAPEUTICKÉ PROTOKOLY V PEDIATRICKÉ PRAXI



MUDr. Miroslav Černý

Neurologicko-pediatrické centrum, Brno

Některá neurofyziologická konstatování je vhodné zmínit úvodem této kapitoly. Situace dětského neurologa, ale i dětského lékaře je při léčbě nervového onemocnění usnadněna vývojovým aspektem rozvoje motorických i mentálních funkcí. Šance k ovlivnění neurologické dysfunkce či strukturálního poškození mozku, mozkového kmene, ale i periferních nervů je proto v dětském věku – oproti poškození struktury již vyvrátěného CNS u dospělých – zvýšena. Význam role nervových růstových faktorů (neurotrofinů) při formování plasticity neuronů je nyní již nezpochybnitelný.

Neuroplasticita dětského, vyvíjejícího se mozku je procesem, jenž probíhá s větší dynamikou než v dospělém mozku. Amplifikuje ji právě onen vývojový aspekt, umožňující hledat další cesty, jak nahradit geneticky založenou nervovou dráhu-funkci. V dospělém CNS se jedná o změny dendritických funkcí, přetváření synapsí, růst a větvení axonů a dendritů (tzv. sprouting), synaptogenezi a neurogenezi. Základ neuroplasticity spočívá v regulaci přepisu určitých genů (genová exprese), což znamená konverzi (přeměnu) genetické informace z DNA do RNA a následně tvorbu proteinu, jehož konečné množství odpovídá součinnosti všech následných kroků. Funkční model neuronové sítě nyní v představách neurologů dominuje nad modelem statickým. I proto zároveň konstatujeme větší možnosti k ovlivnění neurologických abnormalit v dětském věku oproti situaci u dospělých. Využití našeho *common sense* nám tak umožňuje další vícedimenzionální pohled na vnitřní svět dítěte a tím i na hledání dalších možností, jak s touto jeho přirozeností, fyzickou i mentální, lépe komunikovat.

Na funkční a strukturální neuroplasticitě mozku (sprouting – pučení axonů a neuritů), neurogenezi, buněčné odolnosti a přežívání nervových buněk (inhibiční kaskád buněčné smrti) se významně podílejí nervové růstové faktory (tzv. neurotrofiny). Zájem o možnosti jejich klinického využití začal od okamžiku, kdy (přibližně před více než 60 lety) Rita Levy-Motalciniová (nositelka Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství) seznámila odbornou veřejnost s existencí a účinky specifického nervového růstového faktoru (*NGF – nerve growth factor*).

Neurotrofiny jsou endogenní peptidové růstové faktory, které ovlivňují růst, diferenciaci a přežívání neuronů i glií. Mechanismus účinku je podmíněn jejich uvolněním z denzních váček do mezibuněčného prostoru. V důsledku toho dochází k aktivaci specifických receptorů na plazmatické membráně těže buňky (apokrinní působení) nebo okolních buněk (parakrinní působení). Jednotlivé mozkové buňky jsou citlivé na různé neurotrofiny a některé z nich působí pouze v určitých vývojových obdobích mozku.

Tak například **BDNF** (brain-derived neurotrophic factor) podporuje v centrálním nervovém systému přežití neuronů, diferenciaci a proces tvorby výrůstků u různých typů neuronů. Místy jeho působení jsou senzorycké neurony na periférii, motorické neurony kůry a hipokampální neurony, noradrenergní, dopaminergní a serotoninergní neurony mozkového kmene a zraková kůra. Významnou roli sehrává při maturaci nevyzrálých neuronů. Přestože je většina nervových buněk formována prenatálně, část mozku dospělého jedince je schopna (v procesu neurogeneze) podnítit růst nových neuronů z neurálních kmenových buněk. BDNF je nízkomolekulární (14kDa) a dokáže prostoupit přes BBB (blood brain barrier).

NGF (nerve growth factor) je přítomen v neuronech sympatiku a senzoryckých neuronech (i trigeminu) a rovněž v neuronech hipokampálních.

NT3 a NT4 (neurotrofin 3, 4) jsou odpovědné za přežívání senzoryckých neuronů na periférii, motorických neuronů kůry a hipokampálních neuronů, dále propriorecepčních neuronů ganglií zadních kořenů míšních.

Klinické zkušenosti s aplikací nanodávek nervových růstových faktorů dětem s neurologickým hendikepem (u onemocnění bez těžké strukturální patologie) ozřejmují pozitivní terapeutické výsledky. Jedná se o typ léčby směřující ke stejnému cíli, využívající stejných komunikačních molekul (jako v lidském organismu) a opírající se o prohlubující se znalosti vědeckého výzkumu tak fascinujícího molekulárního světa.

1/Následky perinatální hypoxicko-ischemické patologie

U těžkých perinatálních hypoxicko-ischemických encefalopatií (PHIE) jsou procesy neurogeneze dekompenzované a kortikální neurony nejsou chráněné před destrukcí. Nízká hladina BDNF nestačí k udržení procesů neurotroficity a neuroregenerace. Pokud je hladina BDNF v séru novorozenců s PHIE pod 720 pg/ml, potom představuje objektivní (negativní) kritérium v prognóze výskytu neuropsychických a motorických postižení. Zmíněný nervový růstový faktor však lze s efektem doporučit rovněž u mírnějších neurologických postižení a dysfunkcí. Máme tím na mysli zejména takzvanou centrální tonusovou poruchu, centrální koordinační poruchu nebo prostou psychomotorickou retardaci. V těchto případech lze očekávat dřívější a významnější efekt terapie než u význačných neurologických patologií.

Terapeutický protokol

Zejména v období vyzrání centrálního nervového systému je podle našich zkušeností vhodné upřednostnit ve výběru mezi jednotlivými neurotrofíny BDNF (brain-derived neurotrophic factor).

Jeho význam potvrzuje například i studie Dr. Hadjiu (Význam BDNF u perinatální hypoxicko-ischemické encefalopatie).

Guna-BDNF

podle věku dítěte, v rozmezí 2x denně 3–5 kapek dlouhodobě.

2/Specifické vývojové poruchy školních dovedností

Onemocnění nebo dysfunkce, které jsou svým charakterem situovány na mezioborovém pomezí, se stávají velmi zajímavými i pro hledání dalších terapeutických strategií. Úhel pohledu na jejich řešení totiž není vymezen jednostranným (zúženým) názorem pouze jednoho odborníka v dané problematice. Proto je možné i hlubší zamyšlení a skutečně syntetizující pohled na obtíže nemocného. Specifické vývojové poruchy školních dovedností nepochybně patří k těmto obtížím.

Dyslexie, dysgrafie, dyskalkulie, specifická vývojová porucha motorické funkce (syndrom neobratného dítěte) představují variaci různých nedovedností, které jsou vyjádřeny s různou intenzitou u konkrétního dítěte a nejsou striktně vymezenou nosologickou jednotkou.

Klasický léčebný přístup spočívá v užívání nootropních psychofarmak a v návratu dovedností zařazením speciálních výukových metod, mnohdy ve speciálních výukových kolektivech.

Jedním z možných léčebných přístupů, jak rozšířit terapeutickou strategii ovlivnění zmíněných obtíží, je zařadit do léčby nervové růstové faktory v nanokoncentracích. Některé děti totiž reagují na užívání nootropik poruchami spánku a zvýšenou agilitou, k čemuž při užívání aktivovaných nízkých dávek nervových růstových faktorů nedochází.

Terapeutický protokol:**Guna-Awareness**

Jednotlivé složky přípravku (obsahuje mj. BDNF, NT3 a NT4) se podílejí na metabolické podpoře funkcí, zlepšení funkcí kognitivních, zlepšení sociálních vztahů a mají antidegenerativní účinek na CNS.

Dávkování je třeba přizpůsobit věku dítěte a pohybuje se v rozmezí 2–3x denně 5–10 kapek.

Guna-Cell

Jednotlivé složky přípravku přispívají ke stimulaci buněčné respirace nervových buněk posílením jejich energetického metabolismu, mají katalytický účinek na funkce enzymů a účinek antidegenerativní.

Dávkování je třeba přizpůsobit věku dítěte a pohybuje se v rozmezí 2–3x denně 5–10 kapek.

3/ADHD syndrom

(Attention Deficit and Hyperactivity Disorder) patří mezi neurovývojové poruchy. Dřívější označení (hyperaktivní syndrom, lehká mozková dysfunkce) se v současnosti používají zřídka. Příčinou tohoto onemocnění je neurovývojové opoždění s odchylnou maturací CNS a dysregulací na úrovni neurotransmitterových systémů (noradrenergního a dopaminergního), podmíněné z 80% geneticky. Významnou

rolí v etiologii syndromu sehrává rovněž perinatální patologie, trauma prefrontální oblasti mozku atp. Symptomy onemocnění se projevují od nejtěžšího dětství. V školním věku 3–7% dětí vykazuje symptomy charakteristické pro ADHD syndrom, u chlapců je jeho výskyt až 6krát častější.

K typickým příznakům patří deficit pozornosti, impulzivnost, hyperreaktivita, zvýšený řečový projev. Současně je možné pozorovat přítomnost dyslexie, dysgrafie, dysortografie, dyskalkulie. Nejvíce stížností je na vyrušování, děti mají špatné výsledky, které jsou v rozporu s jejich dobrým intelektem. Impulzivita a „podivnosti“ chování jsou hodnoceny jako „nevychovanost“ a jsou zdrojem sociálního odmítnutí.

Kromě stanovení psychoterapeuticko-sociálního programu je možné doporučit i vhodnou farmakoterapii. Do roku 2003 byly léky první volby psychostimulancia (např. Ritalin, zvyšující hladinu dopaminu a noradrenalinu). V současnosti existuje léčba stimulační (metylfenidát) a nestimulační (atomoxetin – Strattera). Atomoxetin je centrální sympatomimetikum působící s vysokou afinitou a selektivitou inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu blokadou presynaptického noradrenalinového transportéru. Zmírnění symptomů hyperkinetické poruchy lze u dětí očekávat za 1–2 týdny od zahájení léčby. Uvedený lék je schválen k užívání od 6 let věku dítěte a je vázaný na preskripci psychiatrem. Vzhledem k tomu, že uvedeným syndromem trpí děti od raného dětství, je nanejvýš vhodné využít i jiné terapeutické strategie, využívající ke zlepšení roztěkanosti a nesoustředěnosti aktivovaných nízkých dávek nervových růstových faktorů, doplněných o další složky. Kromě metabolické podpory funkcí CNS a antidegenerativního účinku je tak možné podpořit zlepšení kognitivních funkcí a sociálních vztahů.

Terapeutický protokol:**Guna-Awareness**

Dávkování je třeba přizpůsobit věku dítěte a pohybuje se v rozmezí 2–3x denně 5–10 kapek

Guna-Cell

Dávkování je třeba přizpůsobit věku dítěte a pohybuje se v rozmezí 2–3x denně 5–10 kapek

Poznámka: V předškolním věku je vhodné začít nejprve s užíváním Guna-BDNF pro jeho významnou roli, kterou sehrává při maturaci CNS.

4/Epilepsie

Mechanismus účinku antiepileptik spočívá ve zvýšení hladiny inhibičních neurotransmiterů (vigabatrin), inhibici neurotransmiterů excitačních (z nových léků lamotrigin, felbamát) a ve stabilizaci membrány (lacosamid od 16 let, u dětí zejména kyselina valproová). Dětem navrhujeme k léčbě zejména antiepileptika 2. generace (kyselina valproová a její sůl, karbamazepin). Volí se chrono lékové formy s dávkováním léku 1–2x denně. Vhodná jsou i některá antiepileptika 3. generace (lamotrigin, topiramát, u starších dětí lacosamid, zonisamid).

Uvedené léčebné přístupy můžeme doplnit o dextenobiotizaci dlouhodobě léčených nemocných (Guna-Matrix), o prevenci poškození jater a posílení jejich metabolismu (Guna-Liver), o podporu neuroplasticity a normalizaci konexí neuronové sítě (Guna-BDNF). Přípravek Guna-Cell je energetickým boosterem buněčných funkcí (nejen neuronů) s podpůrným antidegenerativním účinkem.

Pokud je epileptický proces ve stadiu kompenzace, nemůže být ono minimální množství alkoholu v kapkách v rozporu s jejich terapeutickým použitím.

Terapeutický protokol

Lze jej stanovit pouze individuálně, a to jako komplementární ke klasické medikaci. Jak bylo uvedeno výše, nejedná se o symptomatickou léčbu paroxysmů. Nicméně, synchronní podávání antiepileptik a přípravků fyziologické regulační medicíny může vyústit k minimalizaci nežádoucích účinků a eventuálně i k redukci dávek klasických léků.

Stanovení terapeutického protokolu provádíme s přihlédnutím k charakteru epileptických záchvatů, jejich kompenzovatelnosti a době trvání klasické medikace. Cílových hodnot dosahujeme postupným zvyšováním dávek podle změn klinického stavu dítěte.

5/Pervazivní (všepřonikající) vývojové poruchy

Jednoznačné vymezení poruch autistického spektra na dětský autismus (Kannerův syndrom), atypický autismus, Rettův syndrom a Aspergerův syndrom neozřejmuje hraniční, přechodové stavy, u nichž „emotivní“ slepota, nezáměr o sociální vazby, jednoboké vnímání a unisenzorická hypersenzitivita nejsou zcela vyjádřeny.

Jestliže se podle vývojového neurobiologického modelu hipokampus podílí na kontextuálním zpracování sensorických vjemů a další struktury limbického systému jsou podstatné pro emotivní zpracování a sociální interakce, může být působení neurotrofinů v této oblasti léčebně úspěšné. A je to právě hipokampus, který i u dospělého jedince obsahuje neuronální kmenové buňky schopné neurogeneze.

Specifická léčba autismu neexistuje, stejně jako nejsou u takového jedince použitelné běžné výukové metody. Afektivní poruchy a poruchy

chování je možné zmírnit antidepresivy typu SSRI a atypickými antipsychotiky. Podávání vyšších dávek vitaminových přípravků a nootropních farmak má jen podpůrný léčebný efekt. Klinické zkušenosti prokázaly nejen v zahraničí, ale i v ČR příznivé účinky přípravků fyziologické regulační medicíny. Nejlepších výsledků při této dlouhodobé léčbě dosáhneme logicky u zmíněných mírnějších mezních poruch.

Terapeutický protokol:

Guna-Awareness

Dávkování přizpůsobit změnám klinického stavu, obvykle 2–3x denně 5–10 kapek.

Cílovou dávkou je vhodné stanovit postupným zvyšováním dávek, s přihlédnutím ke změnám chování dítěte.

Tento polykomponentní přípravek obsahuje rovněž tři nervové růstové faktory. Prenatálně chybně založený vývoj mozkového kmeně a cerebellárně limbických funkcí ovlivňuje BDNF. Neurotrophin 3 a Neurotrophin 4 působí na limbický systém a upravují propojení s dalšími strukturami CNS. Ke zlepšení sociálních vztahů dochází vlivem působení oxytocinu v nanodávce.

Guna-Mood

Dávkování přizpůsobit změnám klinického stavu, obvykle 2–3x denně 5–10 kapek.

Fakultativně zařadíme do léčebného schématu při úzkostné depresi, cyklických poruchách nálady.

Některé autoři terapeutický protokol doplňují o Guna-Matrix.

Vždy je však třeba postupně zvyšovat dávkování jednotlivých přípravků, aby nejlépe vyhovovaly nejen charakteru onemocnění, ale rovněž individuální citlivosti dětského organismu na nanodávky přípravků fyziologické regulační medicíny.

