

# Nadějná cesta k zachování duševní svěžesti seniorů



**PhDr. Pavel Taněv**  
Edukafarm, Praha

*Zdravotnické systémy vyspělých zemí musí čelit nárůstu chorob charakteristických pro vyšší věk. Protože rovnice starší lidé rovná se polypragmazio platí velice často, je nanejvýš žádoucí hledat co nejbezpečnější účinné látky, pokud možno bez nežádoucích účinků a interakcí. Tyto požadavky splňuje citikolin, biogenní látka s neuroprotektivním účinkem, vhodná pro použití k prevenci a léčbě kognitivních poruch.*

V rozvinutých zemích se významně prodlužuje průměrná délka života, což staví medicínu před nové problémy – zvyšuje se totiž výskyt onemocnění charakteristických právě pro vyšší věk. Zvláštní význam mají onemocnění postihující centrální nervovou soustavu, především poruchy kognitivních funkcí, mezi něž patří např. Alzheimerova choroba a další demence různé etiologie; jejich výskyt neustále roste. Riziko vzniku demence stoupá s věkem, výskyt v evropské populaci stoupá z přibližně 2 % u 65letých na více než desetinásobek u 85letých a se stárnutím populace celkový výskyt vzrůstá. Terapii výrazně komplikuje polypragmazio, která je pro vyšší věkové skupiny typická, pozdní záchyt a absence přípravků, jež jsou prosty nežádoucích účinků a neinterferují s jinými léčivými.

O možných řešeních, jejichž součástí je terapeutické využití biogenní látky známé pod názvem citikolin, informoval české lékaře italský geriatr **dr. Pietro Gareri**. Přednáška se uskutečnila 16. září 2016 na půdě společnosti Edukafarm v Jesenici u Prahy a nesla název Kognitivní poruchy: nástroje hodnocení a možnosti léčby. Dr. Gareri působí v provincii Catanzaro v Kalábrii, kde ve městě Lamezia Terma vede ambulanci Centrum kognitivních poruch a demencí při Regionálním neurogenetickém centru. „Péče o staré pacienty, z nichž mnozí jsou postiženi neurologickými a psychickými poruchami, nejčastěji demencí, depresemi, Alzheimerovou (ACH) a Parkinsonovou chorobou, je mojí vášní,“ řekl na úvod svého vystoupení dr. Gareri, jenž se zabývá také psychofarmakologií a geriatrickou farmakologií.

## Nejdůležitější je včasný záchyt

Bezprostředním důvodem poruch kognitivních funkcí je zhoršení činnosti mozkové kůry, které může mít různé příčiny. Ty lze rozděl-

lit na patologické procesy primárně postihující mozkové buňky (neurodegenerativní choroby) a na procesy postihující tyto buňky sekundárně na základě poruch cévního zásobení mozku (vaskulární typ demence). Příkladem neurodegenerativního onemocnění je Alzheimerova choroba, při níž se v mozkových buňkách ve zvýšené míře tvoří bílkovina beta-amyloid, vzniká porucha metabolismu neuronů a narušuje se funkce synapsí, tedy komunikace mezi buňkami. Dále dochází k poruše výživy neuronů a později k jejich zániku (apoptóze).

Druhou skupinou kognitivních poruch (KP) jsou vaskulární demence, u nichž porucha mozkových buněk vzniká sekundárně, na základě různých cévních onemocnění, která vedou k ischemii mozku, např. cévních mozkových příhod. Nejběžnější z vaskulárních demencí je tzv. multiinfarktová demence. Vaskulární a neurodegenerativní demence se mohou kombinovat (tzv. smíšená demence); vaskulární faktory významně urychlují rozvoj demence i u pacientů s již probíhajícím neurodegenerativním onemocněním. Nejčastější příčinou demence je Alzheimerova choroba (včetně kombinací s vaskulární demencí), která je podkladem více než 70 % všech demencí. Čistě vaskulární příčiny stojí za přibližně 10 % demencí. Kolem 8 % demencí vyvolává Parkinsonova nemoc, zbytek tvoří jiné příčiny, jako např. frontotemporální demence, demence s Lewyho tělísky a jiné.

Mezi hlavní kognitivní funkce patří paměť, myšlení, orientace, schopnost koncentrace a řeč. Podle míry narušení těchto funkcí rozeznáváme dvě hlavní skupiny: pacienty s mírnou kognitivní poruchou (mild cognitive impairment, MCI) a pacienty s demencí. „Je



*Péče o staré pacienty je mojí vášní, říká dr. Gareri.*



Mírné kognitivní postižení lze podle Dr. Gareriho vcelku snadno detekovat.

třeba věnovat pozornost už prvním příznakům kognitivního postižení, kdy správně indikovaná léčba dokáže zaznamenat největší úspěchy," zdůraznil dr. Gareri. Obecně lze rozlišit tři klinická stadia:

**Preklinické stadium** – pacient nemá až na nepatrné odchylky žádné subjektivní ani objektivní příznaky, avšak v mozku jsou už přítomné patologické příznaky. V případě rozvoje Alzheimerovy choroby dochází ke zvýšené akumulaci beta-amyloidu a synaptické dysfunkci, detekovatelné pomocí biochemických a funkčních zobrazovacích metod (hypometabolismus na funkčním vyšetření FDG-PET, snížená perfuze na SPECT).

**Mírné kognitivní postižení** – pacient je sice zpočátku soběstačný, avšak poruchy kognice vnímá, případně na ně upozorňuje jeho okolí. Toto stadium může mít značně heterogenní průběh: část pacientů může zůstat dlouhodobě stabilních nebo se dokonce normalizovat, obecně však přibližně 15 % pacientů ročně přechází do stadia demence. V tomto stadiu dochází k nejvýznamnějším strukturálním změnám mozkové tkáně a k výraznému zvýšení jednotlivých biomarkerů.

**Demence** – pacient je v důsledku postižení mozku již významně omezen a není soběstačný. Terapeutické ovlivnění průběhu onemocnění je v tomto stadiu obtížné. Jako syndrom demence se označuje výrazná porucha kognitivních funkcí, spojená s různými dalšími patologickými projevy, např. poruchami chování či sociální interakce. Charakteristická je snížená soběstačnost.

Kognitivní poruchy představují nejčastější součást geriatrického syndromu, s nímž se pojí tzv. 5 I: intelektové postižení, imobilita, instabilita, inkontinence, iatrogenní poškození léčiv. V Itálii, která patří mezi „nejstarší“ země v Evropě, je situace následující: 20 % obyvatelstva je starší 65 let, počet velmi starých osob (nad 85 let) se stále zvyšuje a aktuálně jich je přes tři miliony. Téměř 30 % osob starších 80 let je postiženo demencí. ACH představuje její nejčastější formu (přibližně 50 % všech případů demence), v současnosti jí v Itálii trpí více než 600 000 lidí.

„V USA byla zpracována prognóza, která říká, že žilo-li v této zemi v roce 2010 5 milionů pacientů s demencí, v roce 2050 jejich počet vzroste na 13,5 milionu, což zdravotnický systém významně ekonomicky zatíží. Prognóza dále udává, že 10–25% snížení všech rizikových faktorů by ročně celosvětově snížilo počet případů ACH o 1–3 miliony. Přidali-li se včasná diagnostika, bylo by možné změnit čísla do roku 2050 tak, aby se těžké případy demence přenesly do pásem případů lehkých,“ uvedl dr. Gareri.

Důležitost včasné detekce potvrzují další čísla a skutečnost, že 50 % případů demencí napříč světem dnes není diagnostikováno; ač je ACH nejznámější a nejrozšířenější demencí, nejčastěji je diagnostikována vaskulární demence (47 %), po ní smíšená demence (27 %), pacientů s MCI je pak ročně zachyceno pouhých 10 %; nemocní jsou významnou zátěží pro zdravotníky i pro rodinu; jedině při včasné detekci lze aplikovat léčbu, která dokáže tato onemocnění zpomalit.

## Diagnostická kritéria a testování kognitivních schopností

V roce 2011 byla po téměř 30 letech publikována nová diagnostická kritéria ACH, kladoucí důraz na včasnou diagnostiku s využitím nejnovějších metod. Kromě demence při ACH byla nově definována i diagnostická kritéria časných stadií, jež tvoří preklinické stadium a mírné kognitivní poruchy.

**Aktuálně lze pro diagnostiku poškození mozku u ACH použít následující biomarkery:**

- **Markery ukládání amyloidu  $\beta$  (A $\beta$ ) v mozkové tkáni**
  - snížení A $\beta$ 42 v mozkomíšním moku
- **pozitivní vyšetření PET s A $\beta$  vázícími ligandy**
- **Markery neuronálního poškození a neurodegenerace**
  - zvýšení tau a fosfo-(p)-tau proteinů v mozkomíšním moku
  - hypometabolismus v temporálním a parietálním kortexu na FDG-PET
  - atrofie mediálního temporálního laloku na MRI

Uvedené biomarkery mají pro prognózu ACH velký význam, protože ke změnám začíná docházet mnoho let před očekávaným nástupem příznaků onemocnění. Např. významný depozit amyloidu na amyloid-PET zobrazení je možné detekovat dokonce 20 až 30 let před nástupem příznaků. Dalšími faktory přispívajícími k rozvoji ACH jsou kardiovaskulární rizikové faktory, k nimž patří obezita, kouření, minimum pohybu, hypertenze a složky metabolického syndromu. Ty způsobují nižší prokrvení mozku, což zhoršuje energetické zásobování nervových buněk a přispívá k jejich degeneraci a odumírání, procesům tvořícím základ MCI.

Příznaky MCI může detekovat i praktický lékař, stačí se na tyto symptomy zaměřit. Patří k nim zapomínání užívat léky, opakované telefonáty zdravotníkům, neobvyklé spánkové návyky, nepřiměřené oblékání, chování nebo řeč, problémy s osobní hygienou, nadměrné a rychlé změny tělesné hmotnosti. „Když lékař zvýší míru pozornosti vůči starším pacientům, může si začít všimnout, zda pacient při klinickém rozhovoru zvládá odpovídat bez pomoci, zda zůstávají zachované jeho sociální schopnosti, zda se neopakuje v řeči; může se přepátat na zkušenosti rodinných příslušníků, kontrolovat mentální stav dotazy na aktuální události, opírat se o formální hodnotící nástroje pro detekci demence. Nakonec může své podezření ověřit v testech,“ řekl dr. Gareri.

Existuje vícero možností hodnocení kognitivních schopností, pomáhajících zdravotníkům při diagnostice kognitivních poruch. Výběr vhodného nástroje by měl být založen na klinickém kontextu a



zdravotnické zařízení by též mělo rozhodnout, který lékař bude vyhodnocovat. Měl by být nastaven postup, který se uplatní u každého pozitivně testovaného pacienta. Existuje několik kroků, jež mohou lékaři pomoci vykonat test kognitivních schopností efektivněji.

- **Snažte se chovat klidně.**
- **Test jasně vysvětlete.**
- **Povzbuzujte vyšetřovanou osobu k co nejlepšímu výsledku.**
- **Poskytněte vhodnou pomoc, obzvláště pokud se pacient snaží.**
- **Nedovoďte pacientovi vzdávat se předčasně.**
- **Neodchylujte se od standardních pokynů.**
- **Neumožněte výběr vícero možností.**
- **Neovlivňujte výsledek vedením pacienta.**
- **Při vyhodnocování nebuďte příliš shovívaví.**

Pro rutinní klinické vyšetření kognitivních schopností je k dispozici několik standardizovaných testů. Testy SPMSQ, GPCOG a MiniCog mohou významně pomoci při včasné detekci kognitivního postižení. Test SLUMS je potenciálně nejlepší pro detekci mírného kognitivního postižení. Test MMSE je nejčastěji používaným testem pro skrínink kognitivního postižení, zatímco test MOCA je velmi důležitým testem pro detekci kognitivního postižení.

Otázky jsou jednoduché, testuje se např., zda pacient umí namalovat hodiny, epizodická paměť se ověřuje dotazy na nedávné události, na jména blízkých osob či požadavkem na zopakování tří slov. „Já sám používám test složený z deseti jednoduchých otázek, např. kdo je prezident USA, kdo byl v úřadu před ním, jak se jmenuje papež, co je za den, kde pacient bydlí, jaké bylo jméno jeho matky za svobodna. Hotov bývám do pěti minut,“ podělil se o své zkušenosti dr. Gareri.

Pro přesnější diagnózu jsou k dispozici testy druhé úrovně. Všechny zmíněné ověřovací nástroje jsou orientační, šité na míru možnostem praktického lékaře a netrvají déle než čtvrt hodiny. Ne-

zkoumá se v nich jen paměť, ale v některých také exekutivní, jazykové a vizuální schopnosti. Jejich prostřednictvím lze zjistit, nakolik pacient zvládá úkony, jako je nakupování, péče o sebe, udržování pořádku v domácnosti nebo cestování. Existují samozřejmě daleko náročnější a detailnější pro psychology či psychiatry.

## Terapeutické portfolio významně rozšiřuje citikolin

„ACH je dnes velmi rozšířená a představuje značnou finanční i personální zátěž. Bohužel dosud není známa komplexní etiologie, a nedokážeme toto onemocnění tudíž léčit kauzálně. Protože terapeutické možnosti jsou velmi omezené, na důležitosti nabývají nefarmakologické přístupy. Na prvním místě stojí fyzická aktivita, která aktivuje procesy v hipokampu, jehož výkonnost je důležitá pro zachování paměťových funkcí. Další nefarmakologický nástroj je kognitivní intervenční program, který se zaměřuje na orientační terapii; už jen dotazy na pacienta jsou vlastně cvičení,“ řekl na úvod další části svého vystoupení dr. Gareri.

Používaná farmakoterapie ovlivňuje známé patogenetické mechanismy a je z větší části jen symptomatická. Částečně však zpomaluje proces neurodegenerace a pomáhá oddálit těžká stádia, spojená s výrazným zhoršením kvality života pacientů i okolí. Základní standard dnes představují dva farmakoterapeutické přístupy:

### Inhibitory cholinesteráz (ICHe)

Cholinergní systém mozku je nezbytný pro paměťové funkce a pro udržení kvalitativní úrovně vědomí; u ACH bývá postižen jako první. Inhibitory cholinesterázy (donezepil, rivastigmin, galantamin) vedou k bloádě enzymů, jež odbourávají v synaptické štěrbině acetylcholin (acetylcholinesterázy (ACHEI) a u ACH patologicky zmnožené butyrylcholinesterázy (BChEI)).



### Inhibitory N-metyl-D-aspartátových receptorů (NMDA)

Tato skupina léčiv má dosud jen jednoho zástupce – memantin. Tato látka je parciální inhibitor NMDA receptorů, které jsou spojeny s otevřením iontových kanálů pro  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{Na}^{+}$  ionty. Blokuje tak nadměrnou stimulaci těchto receptorů nadměrně uvolňovanými excitačními aminokyselinami (glutamát, aspartát), k čemuž u ACH dochází (excitotoxicita). Brání tak nadměrnému vstupu iontů vápníku do neuronů. Tyto ionty jinak vedou k aktivaci některých proteinkináz a ke zvýšené expresi některých genů zapříčiňujících zvýšenou apoptózu neuronů.

Látky obou skupin (memantin i inhibitory cholinesteráz) lze vzájemně dobře kombinovat, kdy kombinace je terapeuticky výhodná, ale také nákladná. Vzhledem k tomu, že léčba kognitivních poruch/ACH je prakticky doživotní a týká se hlavně starších, často polymorbidních pacientů, představují častý problém lékové interakce.

„Když jsem v roce 1996 jako mladý geriatr přijel na kongres



zabývající se vlivem výživy na demence, narazil jsem poprvé na citikolin. Jde o bezpečné, velmi dobré neuroprotektivum, používané již mnoho let a patřící mezi cholinergní prekurzory,” představil další molekulu dr. Gareri. Citikolin (cytidin-5'-diphosphocholin, CDP-cholin) je tělu vlastní (biogenní) látka, která se vyznačuje neuroprotektivním účinkem – pozitivně působí na strukturu a funkci mozkových buněk a tím přispívá ke zlepšení kognitivních funkcí. Toto působení je zprostředkováno řadou mechanismů. Především je citikolin prekurzorem fosfatidylcholínu, který je základní složkou stěny nervových buněk. Dále přispívá k tvorbě sfinomyelinu, základní složky myelinových pochv obalujících výběžky neuronů, přispívá také k obnově mitochondrií, organel zodpovědných za tvorbu buněčné energie. Chrání mozkové buňky i tím, že zvyšuje syntézu antioxidantu glutathionu. Citikolin působí proti peroxidaci lipidů, tedy procesu, který poškozuje buněčné membrány neuronů. Má i antiapoptotický účinek, což má význam u neurodegenerativních onemocnění, kdy dochází k zániku (apoptóze) neuronů.

Citikolin zvyšuje i syntézu neuroprotektivně působící bílkoviny označované jako sirtuin 1. Sirtuiny jsou specifické enzymy – NAD-dependentní proteinové deacetylázy, které odstraňují acetylové a další kyselinové zbytky z modifikované aminokyseliny lysinu a regulují tím široké spektrum buněčných pochodů, souvisejících ze-

jména s buněčnou energetikou a homeostázou. Sirtuiny se často angažují při snižování příjmu potravy, takzvané kalorické restrikcí. Za těchto stavů dochází k masivní deacetylaci proteinů v buňkách. Sirtuiny zřejmě takto pomáhají spouštět obrannou reakci proti stresové situaci vyvolané nedostatkem potravy. Je u nich znám ochranný účinek proti chorobám souvisejícím s věkem, jako je např. onkologické onemocnění, diabetes, kardiovaskulární a neurodegenerativní onemocnění. U ACH redukce kalorického příjmu do určité míry redukuje amyloidní plaky. Specifickou roli tu může hrát forma SIRT1, který redukuje tvorbu  $\text{A}\beta$  plaků. Stimulace této formy enzymu by potenciálně měla vést k pozitivnímu zásahu do patogeneze ACH. V experimentálních modelech na zvířatech léčba CDP-cholinem (citikolinem) současně s neuroprotekcí zvyšovala hladiny proteinu SIRT1 v mozku.

Citikolin je pro funkci mozku důležitý i tím, že přispívá k adekvátní komunikaci buněk podporou syntézy neurotransmiterů – především zvyšuje v mozku tvorbu acetylcholinu, ale i dalších neurotransmiterů – noradrenalinu a dopaminu. Uvedenými mechanismy přispívá citikolin k ochraně struktury a zlepšení funkce mozkových buněk, což má zvláště důležitý význam při ohrožení mozku ischemií vaskulárního původu i při neurodegenerativních chorobách. Po perorálním i parenterálním podání dochází nejprve k hydrolyze citikolinu na cytidin a cholin a po prostupu hematoencefalickou bariérou k opětné resyntéze na citikolin.

### Co říkají studie

V závěru své prezentace dr. Gareri shrnul výsledky některých studií, v nichž byl pacientům podáván citikolin. Metaanalýza knihovny Cochrane z roku 2005 zpracovala 14 randomizovaných studií, do nichž bylo zahrnuto více než 800 pacientů s kognitivními poruchami vaskulárního původu. Ukázala, že podávání citikolinu zlepšovalo kognitivní funkce, především paměť a behaviorální parametry.

Postmarketingová, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, provedená v roce 1998 pod záštitou společnosti MAH Wyeth Lederle, sledovala cerebrovaskulární poruchy se zvláštním zaměřením na vaskulární demenci. Bylo do ní zařazeno 509 pacientů s demencí mírného až středního stupně vaskulárního původu, jimž byl podáván citikolin (1000 mg i.m. denně) nebo placebo v šesti 21denních cyklech (vždy 3 cykly s aktivní léčbou a 3 s placebem). Studie prokázala významné rozdíly ve prospěch aktivní léčby oproti placebu, pokud jde o opožděné vybavování slov a paměťové indexy.

Ve studii IDEALE byl členem týmu, který ji zpracovával, také dr. Gareri. Byla v ní zkoumána účinnost citikolinu (1000 mg/den), s cílem ověřit účinnost a bezpečnost perorálně podávaného citikolinu u starších pacientů s vaskulárním mírným kognitivním postižením (VaMCI). Do studie bylo zařazeno 349 pacientů, kteří podstoupili zobrazení mozku počítačovou tomografií nebo magnetickou rezonancí, vyšetření hladin vitamínu B12, folátu a funkcí štítné žlázy. Funkční závislost byla hodnocena pomocí stupnic ADL a IADL. Nálada byla hodnocena pomocí stupnice GDS a behaviorální poruchy pomocí stupnice NPI. Komorbidity byly hodnoceny CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) testem, jenž bere do úvahy počet a závažnost onemocnění. Vyšetření kognitivních funkcí (např. MMSE) proběhlo na začátku studie, po 3 a 9 měsících léčby.

Podávání citikolinu vedlo – při hodnocení testem MMSEc (Mini Mental State Exam – korigováno podle věku) – ke statisticky významnému zlep-

šení pacientů oproti kontrolní skupině. Údaje jsou uváděny jako průměr  $\pm$  standardní odchylka. Porovnání mezi skupinami bylo vykonáno pomocí Studentova t-testu nebo testem dobré shody (chi-kvadrát). Na vyhodnocení změn mezi hodnotami na počátku a na konci studie, v čase T1 a T2, byla použita analýza RMANOVA. Rozdíly byly považovány za významné, pokud byla hladina významnosti  $p < 0,05$ .

„Studie IDEALE ukázala, že perorálně podávaný citikolin je účinný a bezpečný, proto jej lze doporučit k léčbě mírného vaskulárního kognitivního postižení. Výsledky ukázaly, že ve skupině citikolinu došlo během sledování k mírnému zlepšení kognitivních funkcí (MMSE), zatímco v kontrolní skupině k postupnému zhoršování, takže po 3 a 9 měsících byly výsledky v kontrolní skupině signifikantně horší než ve skupině citikolinu. Léčba citikolinem byla dobře tolerována,“ uvedl dr. Gareri.

Ten pak jako poslední zmínil randomizovanou studii, v níž autoři zkoumali účinnost a bezpečnost dlouhodobého podávání citikolinu v prevenci poruchy kognitivních funkcí u pacientů, kteří poprvé prodělali ischemickou CMP. Do studie bylo zařazeno 347 pacientů, všichni dostávali obvyklou léčbu a u 172 byl přidáván citikolin v dávce 1000 mg denně. Skupina léčená citikolinem dosahovala statisticky lepších výsledků v některých parametrech po 6 a 12 měsících léčby, nikdo z pacientů nemusel léčbu přerušit pro nežádoucí účinky.

„Na základě souhrnu dosavadních klinických prací, jakož i zkušeností z reálné terapeutické praxe, a na základě nízké četnosti hlášených nežádoucích účinků s registrovanými léčivými přípravky lze citikolin považovat za léčivo s prokazatelně příznivými fyziologickými účinky na buněčné funkce a s velmi nízkým toxikologickým rizikem. Lze také předpokládat, že dlouhodobá léčba je bezpečná při perorálním, intramuskulárním i intravenózním podávání. Zaznamenané nežádoucí účinky byly pouze mírného charakteru a většinou samovolně odezněly. Také se dosud neobjevily žádné významné systémové cholinergní účinky,“ uzavřel svou prezentaci dr. Gareri.



inzerce

# RISCHIARIL®

## ZHORŠUJE SE VÁM PAMĚŤ, KONCENTRACE A MYŠLENÍ?

Pak je pravděpodobné, že Vašemu organismu chybějí některé látky zajišťující normální ochranu a fungování nervových buněk.



doplňek stravy