

SOUČASNÉ MOŽNOSTI PREVENTIVNÍHO OVLIVNĚNÍ POKLESU KOGNITIVNÍCH FUNKCÍ

Kognitivním deficitem chápeme zhoršení jedné nebo více funkcí/duševních procesů, jakými jsou např. paměť, učení, myšlení, řeč, pozornost či třeba exekutivní funkce. Terapeuticky jsou na jedné straně u akutního deficitu využívána nootropika (piracetam, vinpocetin aj.), na straně druhé pak u demence kognitiva působící jako inhibitory cholinesteráz (donepezil, rivastigmin či galantamin) nebo jako antagonisté NMDA receptorů (memantin).

Při analyzování možných preventivních opatření jsme mnohdy konfrontováni se skutečností, že je nedostatek metodicky dobře provedených klinických studií, které by odpovídaly dnešním měřítkům evidence based medicine.

Vedle udržování se v dobré mentální kondici pravidelným zatěžováním mozku nejčastěji slycháme o významu nenasycených mastných kyselin (PUFA), a to především omega-3 – **kyseliny dokosahexaenové (DHA), eikosapentaenové (EPA)** a alfa-lipoové (ALA), ale i omega-6 – kyseliny linolenové (LA) a arachidonové (AA). Význam omega-3 kyselin bývá ponejvíce skloňován v rámci kardiovaskulárních indikací, kdy jsou akcentovány jejich vlastnosti antitrombotické a hypolipidemické. Nejen na zvířecím modelu, ale i v klinických studiích se dlouhodobá suplementace omega-3 mastnými kyselinami po dobu několika měsíců navíc ukázala jako antiaterogenní. Začleňují se do již vytvořených aterosklerotických plátů a tyto pláty se následně (na rozdíl od plátů vzniklých u osob bez suplementace PUFA) pokrývají vazivovou vrstvou, čímž se de facto stabilizují a jsou odolnější vůči možné ruptuře. Tyto kyseliny navíc disponují i výrazným protizánětlivým účinkem, spočívajícím v inhibici konverze eikosanoidů na prozánětlivé mediátory (omega-6 eikosanoidy), jež jsou mj. důležité i pro agregaci trombocytů (tromboxan Tx₂). Tato vlastnost spočívá v kompetici EPA s kyselinou arachidonovou o cyklooxygenázu – vzniklé omega-3 eikosanoidy mohou dokonce účinky omega-6 eikosanoidů antagonizovat. Mimo to omega-3 mastné kyseliny omezují i expresi adhezivních molekul na buňkách endotelu.

Pravidelným podáváním omega-3 nenasycených mastných kyselin rovněž klesá hladina triacylglycerolů následkem snížení hladiny částic s velmi nízkou denzitou (VLDL). Současně je zmiňována i zvýšená beta-oxidace mastných kyselin v jaterních peroxisomech, což vede k poklesu hladiny triacylglycerolů snížením množství volných mastných kyselin potřebných pro jejich syntézu. Uvádí se také jejich účinek antioxidační. Teprve nedávno bylo poukázáno rovněž na příznivý vliv PUFA v souvislosti s ovlivněním dosažených intelektuálních schopností u dětí jimi suplementovaných nebo u dětí, jejichž matky užívaly PUFA během těhotenství počínaje 20. týdnem gravidity. Veškeré

MUDr. Jiří Slíva
Ústavy farmakologie
2. a 3. LF UK, Praha

S ohledem na neustále narůstající počet osob s kognitivním deficitem je stále větší úsilí věnováno snaze tomuto trendu zabránit, nebo jej dokonce zvrátit. Nepochybně je tato skutečnost podmíněna prodlužující se očekávanou průměrnou délkou života, tedy stárnutím populace. Snahou medicíny 21. století však není pouze prodloužení života, ale především prodloužení kvalitně prožitého života. Jelikož současné možnosti léčby demence jsou velmi omezené a de facto umožňují pouze zpomalení další progresu kognitivního deficitu, je zcela logické hledání řešení ve sféře prevence.

tyto vlastnosti omega-3 mastných kyselin tak mají velmi slušný potenciál účinně působit preventivně v kontextu kognitivního deficitu, a to jednak ovlivněním reologie v mozkových cévách, jednak ovlivněním tvorby eikosanoidů, a také ovlivněním složení buněčných membrán (spíše pouze pro zajímavost uvedme, že za fyziologických podmínek DHA představuje 8% suché hmotnosti mozku).

Další velmi často zmiňovanou látkou, respektive souborem látek, je **extrakt jinanu dvojlaločného (Ginkgo biloba)**, jehož účinek je diskutován nejen v souvislosti s ovlivněním kognitivních funkcí, ale též např. s ovlivněním vertiga či klaudikačních bolestí při ischemické chorobě dolních končetin. Mechanismus jeho účinku spočívá zejména v antioxidačním působení, relaxačním působení na stěnu cévní a inhibičním působení na faktor aktivující destičky. V jinanu obsažený kvercetin navíc podporuje uvolňování serotoninu na nervové synapsi a zabraňuje snižování počtu cholinergních receptorů. Terapeutické užití jinanu je v současné době zmiňováno rovněž v doporučených postupech pro léčbu Alzheimerovy choroby, a to zejména při selhání účinku dnes běžně užívaných kognitivních nebo při jejich kontraindikacích.¹

Fosfolipid **fosfatidylserin** je základní stavební strukturou buněčných membrán (představuje 3–6% hmotnosti mozku). Mimo jiné rovněž zvyšuje rozpustnost a zlepšuje biologickou dostupnost lipofilních látek, jakými jsou již zmíněné polynenasycené mastné kyseliny či flavonoidy a ginkgolidy přítomné v jinanovém extraktu. Jeho aplikace společně s jinanem tak zlepšuje paměťové funkce a výraznou měrou zvyšuje rychlost řešení úloh, přičemž fosfatidylcholin (lecitin – prekurzor acetylcholinu) má tyto účinky méně vyjádřeny.²

Jistě nelze opomenout rovněž účinky řady vitaminů, zejména pak vitaminu **B₉ (kyselina listová)**,

B₁₂ (kobalamin) a **vitaminu E**. Jak kobalamin, tak i kyselina listová jsou známy svojí schopností snižovat plazmatickou koncentraci homocysteinu, jejíž zvýšená hodnota je dnes označována za významný kardiovaskulární rizikový faktor, byť její snížení není provázeno poklesem rizika srdečních příhod. Oba vitaminy jsou důležitými kofaktory v řadě enzymatických reakcí. Byť v recentních analýzách je stále diskutována robustnost vlivu kobalaminu na kognitivní funkce, je třeba zmínit, že existuje několik metodicky dobře provedených studií svědčících pro jeho příznivý účinek u seniorů.³ Velmi obdobné zkušenosti jsou i s antioxidačně působícím vitaminem E.⁴

Literatura

- Jiráček R. Léčba Alzheimerovy demence. In: Raboch J, Anders P, Hellerová P, eds. *Doporučené postupy psychiatrické péče III*. Praha: Galén, 2010.
- Kennedy DO, Haskell CF, Mauri PL, Scholey AB. Acute cognitive effects of standardised Ginkgo biloba extract complexed with phosphatidylserine. *Human Psychopharmacology* 2007;22:199–210.
- Malouf R, Grimley E. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Collaboration* 2009;DOI: 10.1002/14651858.CD004514.
- Isaac M, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;DOI:10.1002/14651858.CD002854.pub2.

ACUTIL

Acidum docosahexaenoicum, acidum eicosapentaenoicum, Ginkgo bilobae extractum, phosphatidylserin, vitaminum E, acidum folicum, vitaminum B₁₂

SLOŽENÍ

1 kapsle obsahuje 500 mg rybího oleje bohatého na omega-3 mastné kyseliny (≈ 350 mg), ze kterých je přítomna především kyselina dokosahexaenová (DHA) v množství 250 mg a kyselina eikosapentaenová (EPA) v množství 40 mg. Každá tobolka navíc obsahuje i výtažek z *Ginkgo biloba* 60 mg, fosfatidylserin 15 mg, vitamin E 5 mg, kyselinu listovou 250 µg a vitamin B₁₂ 5 µg.

CHARAKTERISTIKA A MECHANISMUS ÚČINKU

Nízká plazmatická koncentrace folátu společně s vyššími koncentracemi homocysteinu bývá provázena kognitivním deficitem.¹ Suplementace kyseliny listové nejen snižuje koncentraci homocysteinu, ale současně přispívá i ke zvýšení koncentrace nenasycených mastných kyselin (PUFA), které se uplatňují především v procesech neu-

rogeze či neurotransmise a účastní se rovněž na tvorbě oxidu dusnatého, zvyšují koncentraci acetylcholinu a částečně potlačují i tvorbu prozánětlivých cytokinů. Nenasycené mastné kyseliny jsou současně prekursori sloučenin, jako jsou lipoxiny, resolvinu či neuroprotektin D1 (NPD1), jež působí neuroprotektivně vůči řadě škodlivých stimulů. Předpokládá se tudíž, že podávání folátu současně s nenasycenými PUFA by mohlo výrazně zlepšit kognitivní funkce.²

Kyselina dokosaheptaenová je hlavní součástí fosfolipidů v mozku a v sítnici (zejména ve světločivých buňkách). S ohledem na výše zmíněný neuroprotektin D1 bylo zjištěno, že působí proti apoptóze zvýšením exprese proteinů rodiny Bcl-2. Navíc inhibuje expresi cyklooxygenázy 2, stimulovanou IL-1beta. V lidských neuronech DHA rovněž omezuje sekreci beta-amyloidu, zvýšeně tvořeného u Alzheimerovy choroby.³

Užívání PUFA snižuje rovněž incidenci kardiovaskulárních onemocnění a CMP, pravděpodobně podporou tvorby nitroalkenových derivátů NO vedoucích k vazorelaxaci (s následným ovlivněním aktivity telomeráz a omezením proliferace nádorových buněk⁴), inhibicí aktivace destiček (analogie účinku *Ginkgo biloba*) či inhibicí degranulace neutrofilů. Toto vše v konečném důsledku zpomaluje rozvoj aterosklerotických změn stěny cévní, což je nepochybně velmi významné v patogenezi demence vaskulárního typu.

Glykosidy přítomné v jinanu (kaemferol, quercetin, isorhamnetin a proanthocyanidiny) mají především antioxidační účinek a inhibiční vliv na PAF (platelet activating factor), jež vyvolává agregaci krevních destiček. Kvercetin navíc zvyšuje uvolňování serotoninu na nervové synapsi a zabraňuje snižování počtu cholinergních či alfa-adrenergických receptorů. Obsaženým terpenoidům je dále připisováno zlepšení reologických poměrů v cévách mozku, ale současně též vliv na PAF či inhibice cGMP-fosfodiesterázy, vedoucí k nárůstu cGMP, a tedy k relaxaci stěny cévní.

Vitamin E působí jako silný antioxidant, který přispívá nejen k ochraně cévního endotelu, ale zároveň zabraňuje peroxidaci současně podaných polynenasycených mastných kyselin.

Vitamin B₁₂ hraje významnou úlohu jako kofaktor při tvorbě myelinových pochev a podobně jako i kyselina listová je důležitým kofaktorem v řadě enzymatických reakcí. Společně snižují plazmatickou koncentraci homocysteinu.

Fosfatidylserin, kromě toho, že je základní stavební jednotkou buněčné membrány neuronů, rovněž facilituje exocytózu neurotransmiterů (acetylcholinu, dopaminu či noradrenalinu), upreguluje jejich receptory a podporuje větvení dendritických výběžků, čímž de facto přispívá ke zpomalení degeneračních procesů provádějících stárnutí jedince. Zjištěn byl i stimulační vliv

na proteinkinázu C, jež hraje významnou roli v procesech učení a paměti.⁵

Účinky všech látek přítomných v přípravku Acutil se tedy vzájemně doplňují a lze hovořit o synergii.^{6,7}

INDIKACE

Přípravek Acutil je doporučován u osob s poruchou kognitivních funkcí, zejména pak u seniorů, ale i u osob vystavených stresu nebo intenzivně duševně pracujících.

KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

Nenasycené mastné kyseliny jsou v současné době posuzovány z hlediska kardiovaskulárního rizika, potenciálu optimálního vývoje centrálního nervového systému in utero vyvíjejícího se plodu či jejich příznivého vlivu na intelektuální schopnosti jedince. Právě v této posledně zmíněvané indikaci bylo provedeno hned několik klinických studií, v nichž byla sledována účinnost u seniorů, kteří nebyli dementní. Například ve studii OPAL vedlo pravidelné podávání DHA 500 mg a EPA 200 mg po dobu dvou let v porovnání s placebem (n = 867) k výraznému oddálení zhoršení kognitivních funkcí. V témže roce byly na mezinárodní vídeňské konferenci ICAD rovněž prezentovány příznivé účinky DHA ve studii MIDAS (n = 485), avšak tentokrát byla DHA podávána samostatně, a to v denní dávce 900 mg po dobu šesti měsíců. V rámci přehledu celkem 13 epidemiologických klinických studií publikovaného v loňském roce byl konstatován příznivý vliv nejen DHA či EPA, ale též kyseliny linoleové, byť studie byly metodicky poněkud nesourodé.⁸

Podobně bylo v několika studiích a metaanalýzách poukázáno i na příznivý vliv vitamínů řady B. V rámci recentní analýzy prezentované v *Cochrane Library* byl zjištěn příznivý vliv kyseliny listové podávané v denní dávce 0,8 mg/den po dobu tří let v porovnání s placebem na kognitivní funkce ($p = 0,03$), zlepšení paměti ($p = 0,006$) či rychlost zpracování informací ($p = 0,016$) u seniorů s vyšší vstupní koncentrací plazmatického homocysteinu. Sledována byla rovněž účinnost takovéto suplementace u osob s již prokázaným kognitivním deficitem. Dále je poukázáno např. na vyšší účinek kognitiv ze skupiny acetylcholinesteráz při aplikaci folátu v denní dávce 1 mg (OR: 4,06; $p = 0,02$). Třebaže autoři metaanalýzy volají po dalších studiích, současně zdůrazňují potřebu konkomitantní suplementace vitaminy B₁₂ a E.⁹

Účinky extraktu jinanu jsou v posledních letech předmětem intenzivních diskusí pojednávajících o důkazech podložených EBM, jež svědčí pro jeho podání jakožto kognitiva. Dle současných vědomostí se však jeho účinek jeví spíše jako nootropický, o čemž svědčí např. i studie se zdravými

dobrovolníky, kterým byl současně s jinanovým extraktem v denní dávce 120 mg za příznivého vlivu na přesnost a rychlost paměti podáván i fosfatidylserin v množství 360 mg.¹⁰ Navíc fosfatidylserin samotný podávaný v monoterapii seniorům s mírným až středně těžkým kognitivním deficitem zlepšoval výkonost krátkodobé paměti.⁵

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

V ojedinělých případech se při užívání přípravku můžeme setkat s gastrointestinálními obtížemi, kožní vyrážkou, bolestmi hlavy, tinitem, závratěmi či např. palpací. Tyto účinky jsou však v naprosté většině případů klinicky nezávažné.

LÉKOVÉ INTERAKCE

S přípravkem Acutil nebyly zaznamenány žádné lékové interakce. Přesto však vzhledem k obsahu jinanového extraktu je třeba opatrnosti u osob se změněnou koagulací.

TĚHOTENSTVÍ A LAKTACE

Užívání přípravku není během gravidity či kojení doporučováno.

KONTRAINDIKACE

Acutil nesmí být užíván v případě známé přecitlivělosti na kteroukoli složku přípravku. Přípravek by neměli užívat nemocní současně léčení přípravky ovlivňujícími krevní koagulaci či agregaci; obezřetní bychom rovněž měli být u diabetiků či epileptiků.

DÁVKOVÁNÍ

Doporučená denní dávka přípravku ACUTIL je 1–2 kapsle s jídlem nebo nealkoholickým nápojem.

BALENÍ

Balení obsahuje 30 kapslí.

DISTRIBUTOR V ČR

Medicom International, s. r. o.

Literatura u autora

Poznámka:

Statut přípravku: doplněk stravy schválený hl. hyg. MZ ČR. Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění: není hrazen. Profil přípravku zpracován kolektivem autorů vedeným MUDr. Jiřím Slívou, s využitím odborné literatury.

