



Nešpecifická podpora činnosti nervového systému

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústav farmakológie, 3. LF UK, Praha

Poruchy spánku, nižšia schopnosť koncentrovať sa na práve vykonávanú činnosť, sťažnosti na zlú pamäť či smutná až depresívna nálada sú stavy, ktorých vysokú prevalenciu v bežnej populácii, je možné jednak pripísať predlžujúcej sa očakávanej priemernej dĺžke života, a jednak bezpochyby súvisí s každodenným psychickým stresom a nedostatočnou duševnou hygienou. Vedľa adekvátnej úpravy životného štýlu, možno zdravie svojej nervovej sústavy podporiť celým radom prípravkov s obsahom vitamínov (najmä vitamíny B a E) a minerálov, a rovnako tak aj látok s potenciálne neuroprotektívnym účinkom. Text uvádza aspoň niektoré z nich...



Kyselina alfa-lipoová

Kyselina alfa-lipoová (ALA) je disulfidická zlúčenina fyziologicky pôsobiaca ako koenzým pyruvát dehydrogenázy a alfa-ketoglutarát dehydrogenázy vo vnútri mitochondrií. Sú jej pripisované antioxidačné účinky, pre ktoré je mimo iného, často pridávaná do potravinových doplnkov. Predpokladá sa tiež, že je schopná stimulácie inzulínovej kaskády zakončenej zvýšeným vychytávaním glukózy do buniek, a že spomaľuje glukoneogézu v pečeni¹. Opisované je tiež rovnako ovplyvnenie PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), prostredníctvom ktorých okrem iného, pôsobí napr. na fibráty (PPAR-alfa) či glitazóny (PPAR-gama)². V súvislosti s diabetom, bolo už pred rokmi opísané, že intravenózna aplikácia ALA diabetikom 2. typu, vedie k poklesu glykémie. Účinok perorálneho podania je o poznanie slabší, napriek tomu, však je jej pravidelné podávanie v dávkach približne 600 mg/deň, spojené so zlepšením príznakov neuropatie, a to aj u diabetikov 1. typu³. Z posledných výskumov vyplýva, že kombinácia telesného cvičenia spojeného s pravidelným užívaním ALA, môže znížiť stupeň inzulínovej rezistencie⁴.

Ginkgo biloba

Extrakty z ginka dvojlaločného (*Ginkgo biloba*) predstavujú účinnú zložku z celého radu liekov aj doplnkov stravy, rozšírených prakticky po celom svete.

Hlavnou indikáciou pre ich podávanie je predovšetkým kognitívny deficit, avšak v poslednej dobe začína byť využívaný aj ich priaznivý vplyv na periférny cievny systém, a je preto možné stretnúť sa aj s indikáciami, ako sú intermitentné klaudikačné bolesti, vyvolané práve obštrukciou periférneho cievného riečiska, alebo aj závraty a tinnitus.

Hlavný klinický účinok ginkgo biloba je pripisovaný predovšetkým dvom skupinám chemických látok. Jednak to sú glykozidy, jednak terpenoidy (ginkgolidy a bilobalidy). Glykozidy (kaemferol, kvercetin, isorhamnetín a proantokyandíny) zvyčajne predstavujú 22-27 % získaného extraktu, a je im vlastný predovšetkým antioxidačný účinok a inhibičný vplyv na PAF (*platelet activating factor*), ktorý vyvoláva agregáciu krvných doštičiek. Najmä kvercetin potom zvyšuje uvoľňovanie sérotonínu na nervové synapsy, zabraňuje znižovaniu počtu cholinergných a alfa-adrenergných receptorov, a obmedzuje tvorbu oxidu dusnatého (neuroprotektívny účinok). Naproti tomu, terpenoidy dosahujú zvyčajne len koncentráciu do 5-7 %, a sú zodpovedné za zlepšenie cirkulácie v mozgu a zostávajúcích častiach tela. Zmieňovaný je tiež ich vplyv na PAF, a ďalej inhibícia cGMP-fosfodiesterázy, vedúca k nárastu cGMP, a teda na relaxáciu cievnej stenky.

V klinickej praxi sa najčastejšie stretávame s využitím liekovým foriem s obsahom 40 mg štandardizovaného extraktu na 1 dávku, s celkovou dennou maximálnou dávkou v rozmedzí 120-160 mg. V klinickej praxi je však využívaný štandardizovaný extrakt pochádzajúci z listov ginkgo biloba – EGb761.

Selén

Selén je veľmi účinný antioxidant. Zúčastňuje sa na aktivite enzýmu glutatiónperoxidázy (selén je ústredným komponentom aktívneho centra enzýmu), chráni bunky nervového tkaniva pred poškodením superoxidovými a hydroxyllovými radikálmi, má imunostimulačné účinky, aktivuje tyreoidálne hormóny, ktoré ovplyvňujú aj činnosť nervového tkaniva (ich koncentrácia klesá u degeneratívnych a ischemických procesov v CNS). Nedostatok selénu je sprievodným javom kognitívnych porúch, suplementácia selénu chráni a podporuje fyziologickú funkciu mozgu⁵.

Flavonoidy

Niektoré epidemiologické štúdie poukazujú na pozitívne pôsobenie flavonoidov, a to predovšetkým vďaka ich antioxidantnému účinku, či protektívnemu pôsobeniu na cievnú stenu. Navyše kvercetín a jemu štruktúrne blízke flavonoidy (myricetín, fisetín či luteolín) v štúdiách in vitro na bunkových kulturách, vykazovali výrazný cytoprotektívny účinok za prítomnosti peroxidu. Avšak kvercetín už neposkytoval ochranu neurónov v oblasti substantia nigra in vivo, a to pravdepodobne z dôvodu nedostatočnej penetrácie cez hematoencefalickú bariéru. Na druhej strane, však podávanie prípravkov s obsahom lecitínu a kvercetínu, významne znižovalo veľkosť ischemického ložiska⁶.

Lecitín

Lecitín pôsobí ako prekurzor acetylcholínu, ktorého hladiny klesajú úmerne rozvíjajúcej sa demencie. Vedľa vyššie opísanej blokády enzýmov odbúrávajúcich už prítomný acetylcholín, ponúka takýto prístup zvýšenie koncentrácie acetylcholínu povzbudením jeho syntézy.

Hoci sa načrtnutý mechanizmus pôsobenia zdá byť viac ako jasný, výsledky o účinnosti lecitínu v doterajších klinických štúdiách, už nie sú tak presvedčivé [7]. Väčšie nádeje sú preto vkladané do ďalších fosfolipidov, ktoré sa tiež rovnako podieľajú na syntetických pochodoch acetylcholínu, ako je napr. CDP-choolín (cytidin 5'-diphosphocholín). Ich účinnosť je však podložená iba niekoľkými menšími štúdiami, a je preto nevyhnutné overenie v rozsiahlejšom výskume⁸.

Sérotonergne pôsobiace látky

Z tejto skupiny spomeňme aspoň 5-hydroxytryptofán, slúžiaci ako prekurzor sérotonínu, ktorý je vo väčšej miere prítomný napr. v africkej rastline *Griffonia simplicifolia*. Samotný tryptofán, ktorého deficiencia býva dávaná do súvislosti so zhoršenou pozornosťou alebo pamäťou, je bohato zastúpený predovšetkým v banánoch a v hydínovom mäse (najmä morka)⁹. Vzhľadom k mechanizmu účinku radu antidepresív, sa ponúka možnosť očakávať podobný vplyv na kognitívitu aj u látok zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu. Pozitívny účinok je skutočne zmieňovaný u pacientov s obsedantno-kompulzívnou poruchou pri aplikácii sertralínu¹⁰, avšak na strane druhej tu sú poznatky o postsynaptických 5-HT_{1A} receptoroch v hipokampe s negatívnym ovplyvnením pamäte, a ponúka sa tak otázka ich možnej antagonizácie s cieľom pamäť vylepšiť¹¹.

Ďalšie zaujímavé látky

Kafeinol je kombinácia kofeínu a etanolu schopná modulácie NMDA receptorov aj GABAergicného systému. Jeho podanie u potkanov v predklinickom experimente, výrazne znižovalo veľkosť infarзованého ložiska, pričom neuroprotektia je lokalizovaná skôr kortikálne ako subkortikálne¹². Veľmi nádejné sa ukazuje jeho súčasné podanie s IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*)¹³.

Scavengery predstavujú veľmi obľúbenú a nie celkom presne vymedzenú skupinu látok, ktoré majú za úlohu minimalizovať poškodenie tkanív spôsobené voľnými kyslíkovými radikálmi. Horúcu novinku v liečbe u pacientov s ischemickou cievnou mozgovou príhodou predstavuje látka disulfentón, ktorého podanie významne zlepšilo disabilitu v prvých šiestich hodinách po ikte, a viedlo aj k podstatne menšiemu neurologickému postihnutiu počas nasledujúcich 90 dní¹⁴.

V klinickom skúšaní sú stále aj nové stavebné kamene bunkových membrán neurónov. Príkladom za všetky je citicolín, limitujúci medziprodukt pri syntéze fosfatidylcholínu. V doteraz najväčšej meta-analýze (n = 1 372) so stredne ťažkým až ťažkým iktom, viedol k výraznému zlepšeniu klinického stavu u 25 % pacientov, zatiaľ čo u placebo tomu bolo len o 5 % menej¹⁵. Aj napriek faktu, že jeho účinnosť nebola doteraz definitívne potvrdená, bol už v niektorých krajinách registrovaný a uvedený na trh. Podobná je situácia aj s dnes stále viac a viac populárnymi ω-3 masnými kyselinami, najmä s kyselinou eikosapentaénovou (EPA) a dokosahexaénovou (DHA).

Literatúra

1. Konrad D. Utilization of the insulin-signaling network in the metabolic actions of alpha-lipoic acid-reduction or oxidation? *Antioxid.Redox.Signal.* 2005; 7: 1032-1039.
2. Pershad Singh HA. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome. *Expert.Opin.Investig.Drugs* 2007; 16: 291-302.
3. Tankova T, Koev D, Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study). *Rom.J Intern.Med.* 2004; 42: 457-464.
4. Henriksen EJ. Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic.Biol.Med.* 2006; 40: 3-12.
5. Dominiak A, Wilkaniec A, Wroczynski P, Adamczyk A. Selenium in the Therapy of Neurological Diseases. Where is it Going? *Curr.Neuropharmacol.* 2016; 14: 282-299.
6. Dajas F, Rivera-Megret F, Blasina F et al. Neuroprotection by flavonoids. *Braz.J Med.Biol. Res.* 2003; 36: 1613-1620.
7. Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2003; CD001015.
8. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol.Sci.* 2007; 257: 264-269.
9. Schmitt JA, Jorissen BL, Sobczak S et al. Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol.* 2000; 14: 21-29.
10. Borkowska A, Pilaczynska E, Araszkiwicz A, Rybakowski J. [The effect of sertraline on cognitive functions in patients with obsessive-compulsive disorder]. *Psychiatr.Pol.* 2002; 36: 289-295.
11. Yasuno F, Suhara T, Nakayama T et al. Inhibitory effect of hippocampal 5-HT_{1A} receptors on human explicit memory. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 334-340.
12. Aronowski J, Strong R, Shirzadi A, Grotta JC. Ethanol plus caffeine (caffeinol) for treatment of ischemic stroke: preclinical experience. *Stroke* 2003; 34: 1246-1251.
13. Zhao X, Liu SJ, Zhang J, Strong R, Aronowski J, Grotta JC. Combining insulin-like growth factor derivatives plus caffeinol produces robust neuroprotection after stroke in rats. *Stroke* 2005; 36: 129-134.
14. Lees KR, Davalos A, Davis SM et al. Additional outcomes and subgroup analyses of NXY-059 for acute ischemic stroke in the SAINT I trial. *Stroke* 2006; 37: 2970-2978.
15. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Citicoline 010 Investigators. Ann.Neurol.* 2000; 48: 713-722.