

michal minár
II. neurologická klinika
bratislava

prevencia a podporná liečba začínajúcej demencie



XXXV. výročná konferencia SSVPL

16.-18. októbra 2014

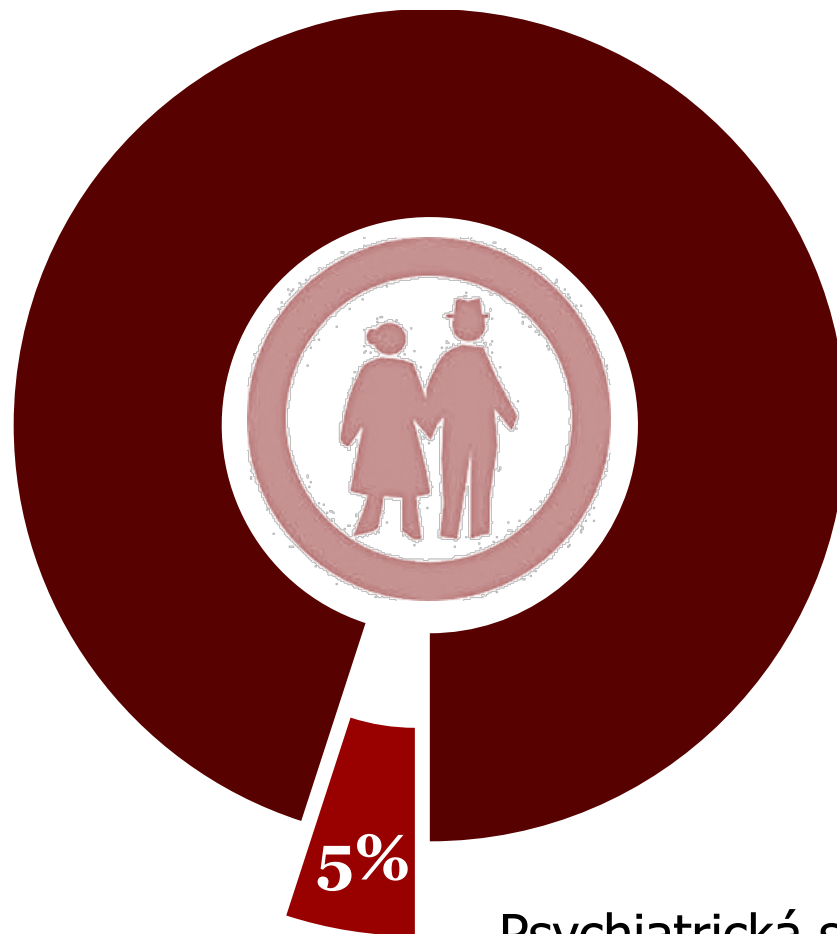
Starý Smokovec

demencia



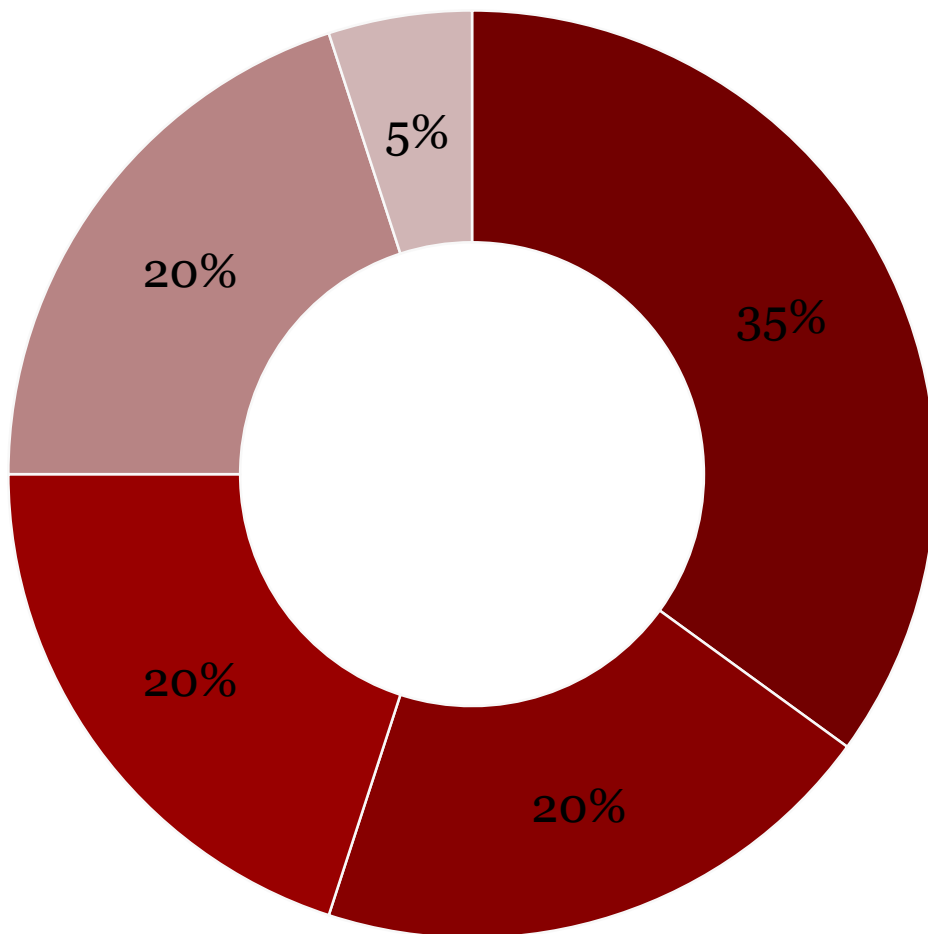
„Získaná a pretrvávajúca porucha intelektových funkcií dostatočne hlboká na to, aby narúšala schopnosť zvládať bežné životné potreby, sociálne a pracovné vzťahy.“

demencia



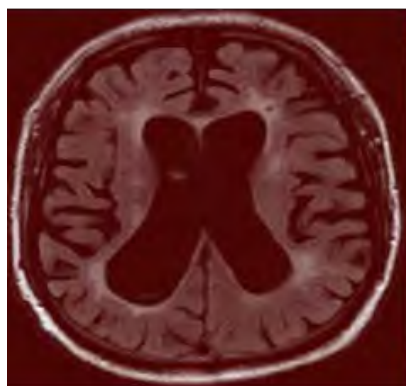
Psychiatrická starostlivosť v SR 2008
NCZI 2009

typy demencií



- Alzheimerova D
- Vaskulárna D
- Zmiešaná D
- Ostatné
- Etyltoxická D

typy demencií



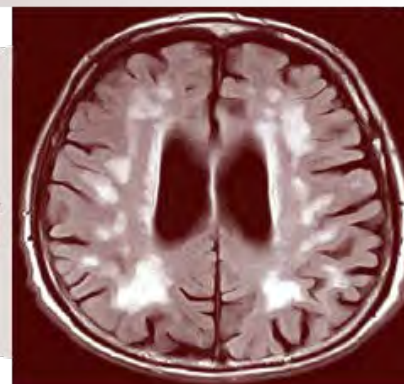
stupeň neurodegenerácie

Alzheimerova demencia

Vaskulárna demencia

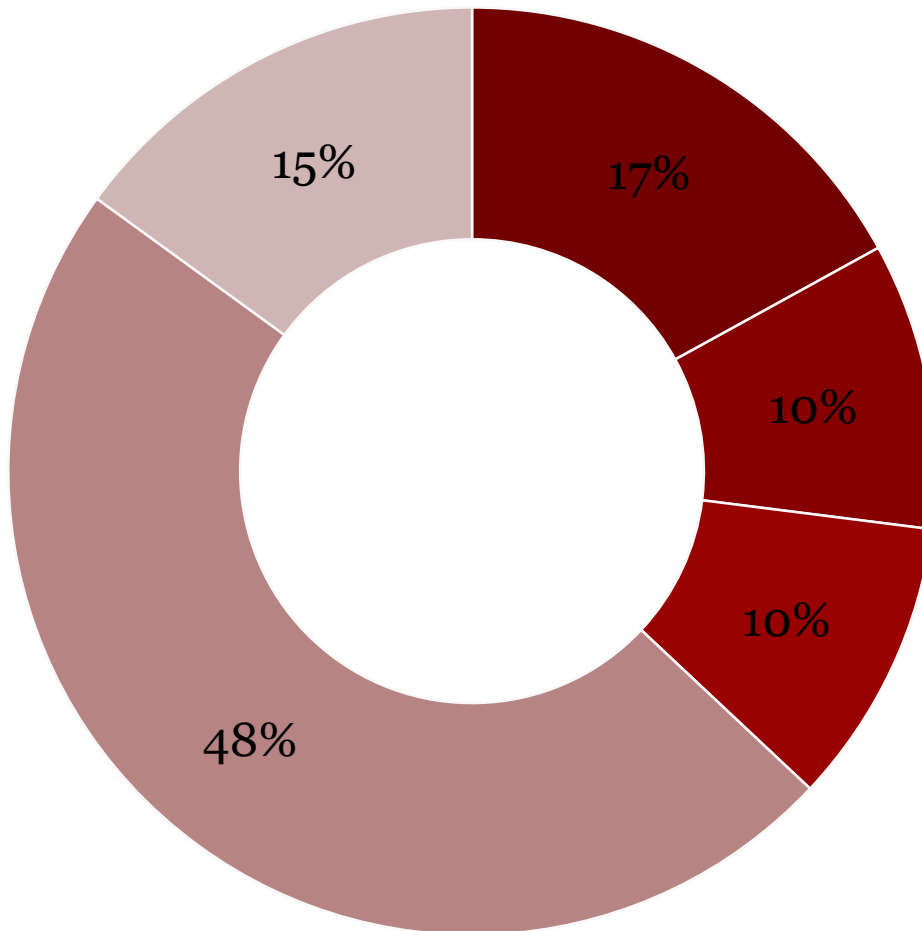


množstvo vaskulárnych lézií



AD ↔ VD ...2 konce 1 spektra

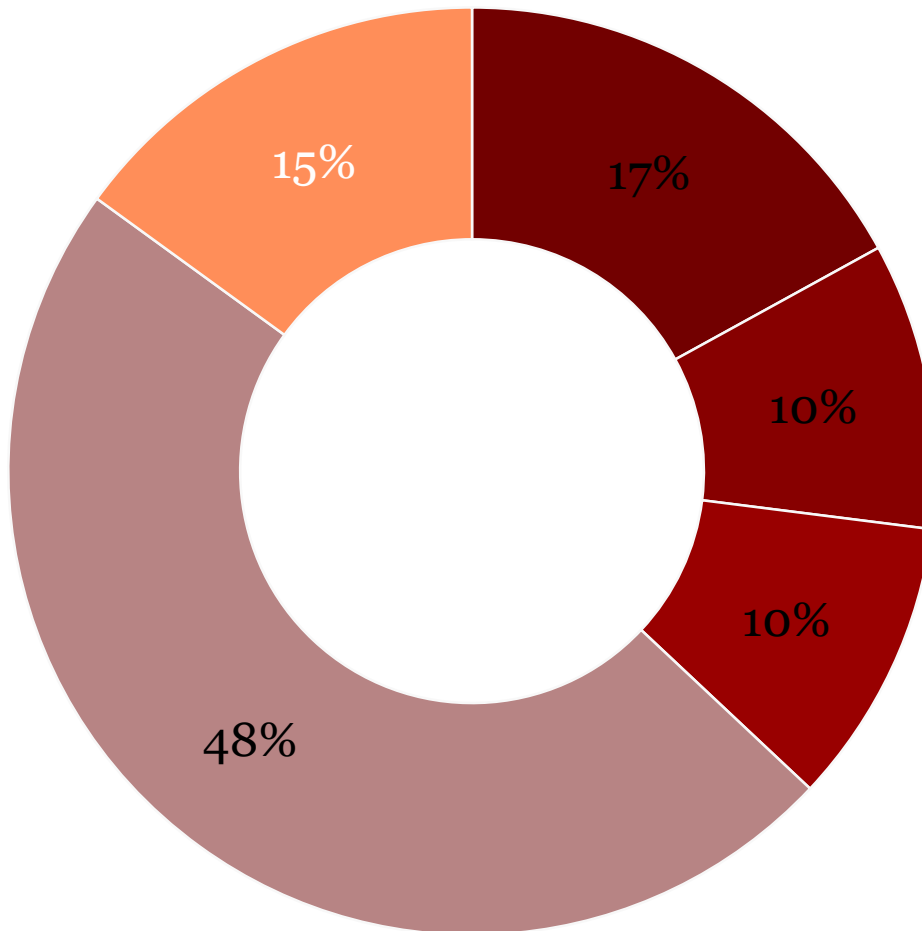
typy demencií



- Alzheimerova D
- Vaskulárna D
- Zmiešaná D
- Ostatné
- Etyltoxická D

<65 rokov !!!

typy demencií

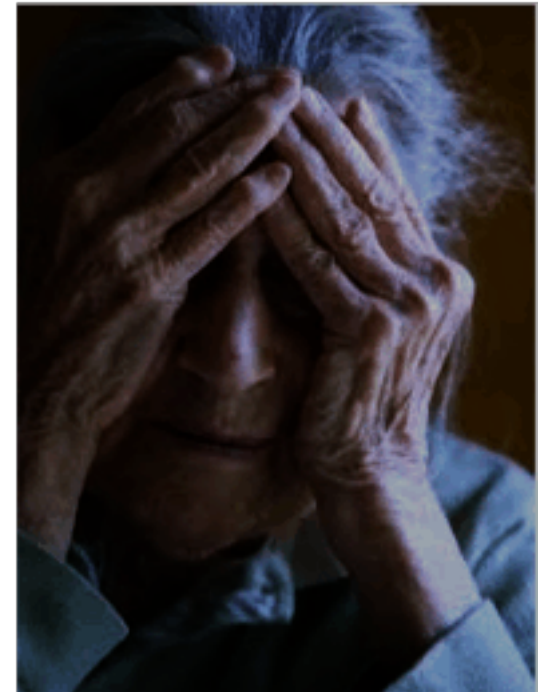


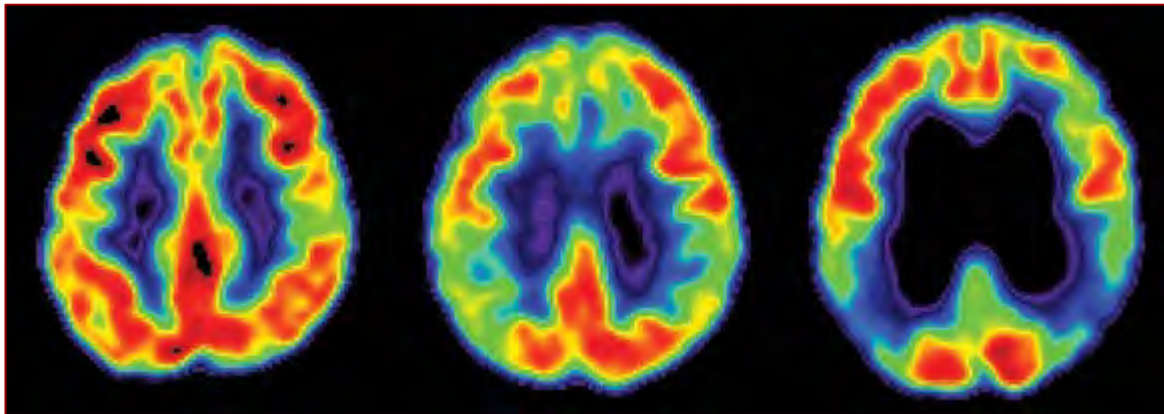
- Alzheimerova D
- Vaskulárna D
- Zmiešaná D
- Ostatné
- Etyltoxická D

<65 rokov !!!

demencia

- ❑ znižuje **QoL**
- ❑ zvyšuje morbiditu a mortalitu
- ❑ má veľmi negatívny socioekonomický vplyv





- mierna kognitívna porucha
- Mild Cognitive Impairment
- MCI



MCI

- normálne všeobecné kognitívne funkcie
- nie sú narušené bežné denné aktivity
- zhoršené skóre v pamäťových testoch
- pocit zhoršenej pamäti

MCI



- progreduje do demencie
v 10-15% prípadov za 1 rok
- v konečnom dôsledku sa
demencia vyvinie z MCI
asi v 80-90 % prípadoch



testovanie kognitívnych funkcií

- 6 otázok
 1. Ktorý je rok?
 2. Ktorý je mesiac?
 3. Dať pacientovi frázu s adresou (5 komponentov), ktorú si má zapamätať
Napri.: Ján Novák, Senecká 18, Piešťany
 4. Koľko je približne hodín?
Nemal by sa pomýliť o viac ako 60 min.
 5. Počítaj naspäť od 20 (20→1)
 6. Vymenuj mesiace v roku odzadu (dec→jan)



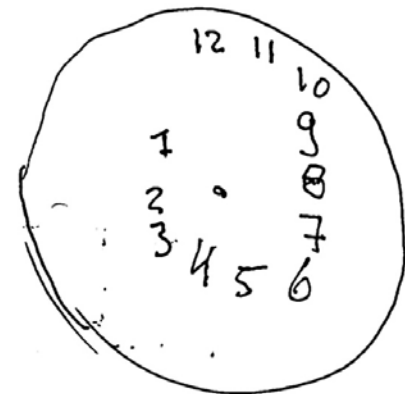
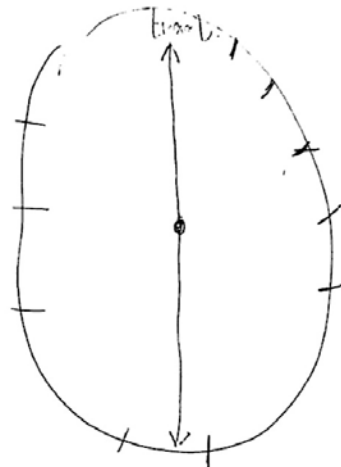
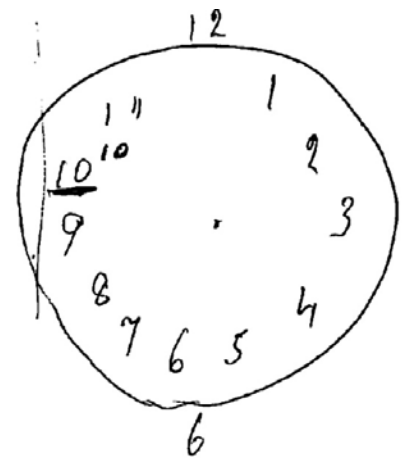
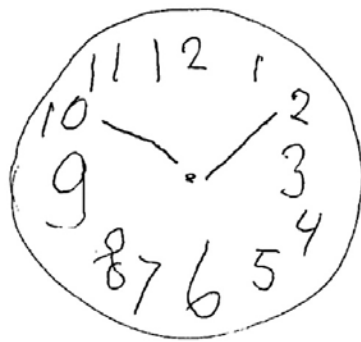
- Opakovanie
Požiadaj, aby pacient zopakoval frázu (otázka 3)



testovanie kognitívnych funkcií

- test kreslenia hodín
- Clock Drawing Test
(CDT)

- 11:10



terapia



terapia



The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2–32



GUIDELINES

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias

RALF IHL¹, LUTZ FRÖLICH², BENGT WINBLAD³, LON SCHNEIDER⁴,
ALISTAIR BURNS⁵, HANS-JÜRGEN MÖLLER⁶ & WFSBP TASK FORCE ON
TREATMENT GUIDELINES FOR ALZHEIMER'S DISEASE AND
OTHER DEMENTIAS*

terapia



The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2–32



GUIDELINES

Generic name (alphabetic order)	Functional classification primary pharmacological action
Donepezil	Cholinesterase inhibitor
Galantamine	Cholinesterase inhibitor
Ginkgo biloba EGb761	Free radical scavenger, mitochondrial protection
Memantine	Glutamate-receptor-modulator
Rivastigmine	Cholinesterase inhibitor

ATC



N Centrálne nervová sústava

N01 Anestetiká

N02 Analgetiká

N03 Antiepileptiká

N04 Antiparkinsoniká

N05 Psycholeptiká

N06 Psychoanaleptiká

N06A Antidepresíva

N06B Psychostimulanciá a nootropiká

N06C Psycholeptiká s psychoanaleptikami, kombinácie

N06D Liečivá proti demencii

N06DA Anticholínesterázy

N06DX Iné liečivá proti demencii

N06DX01 Memantín

N06DX02 Ginkgo biloba

ginkgo biloba



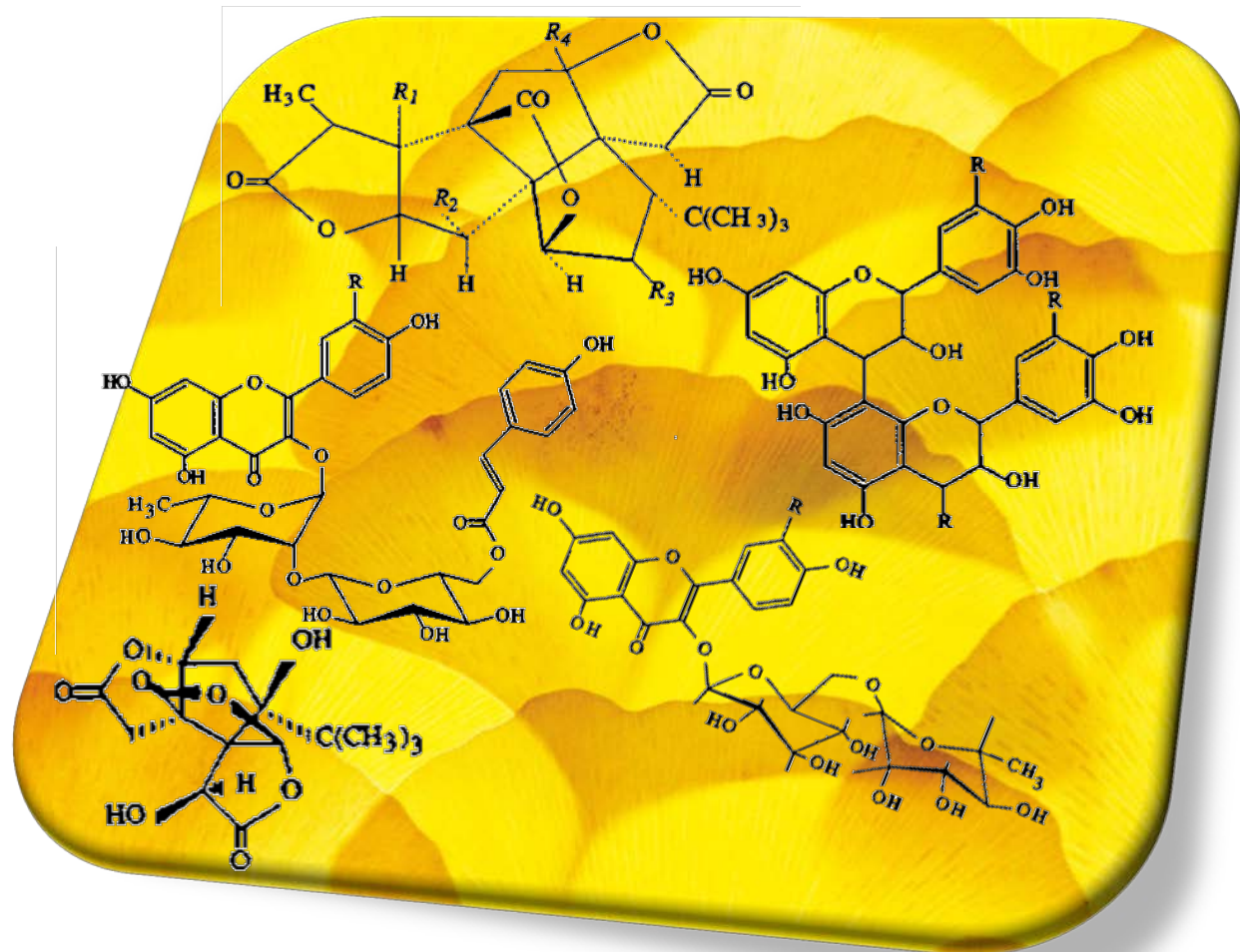
chemické zloženie



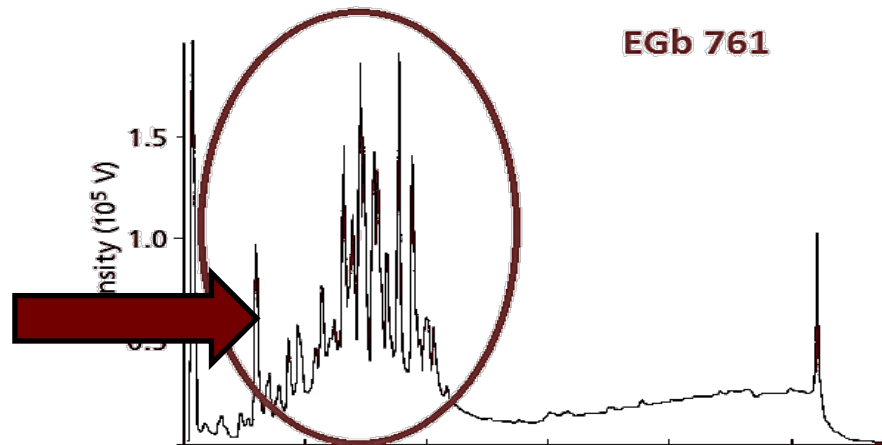
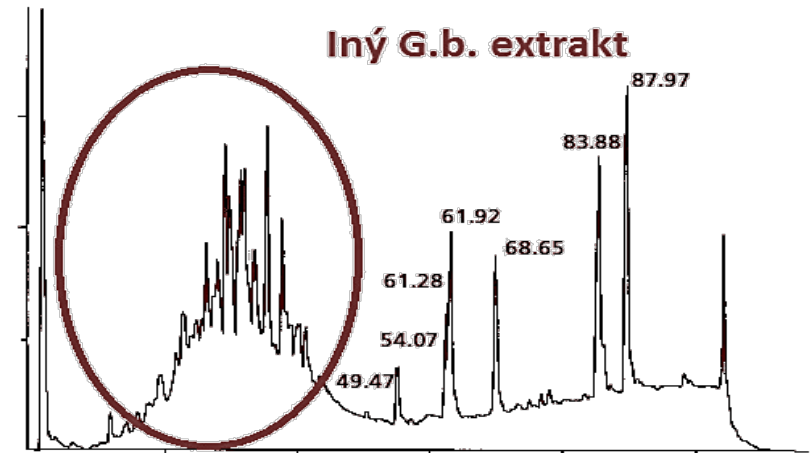
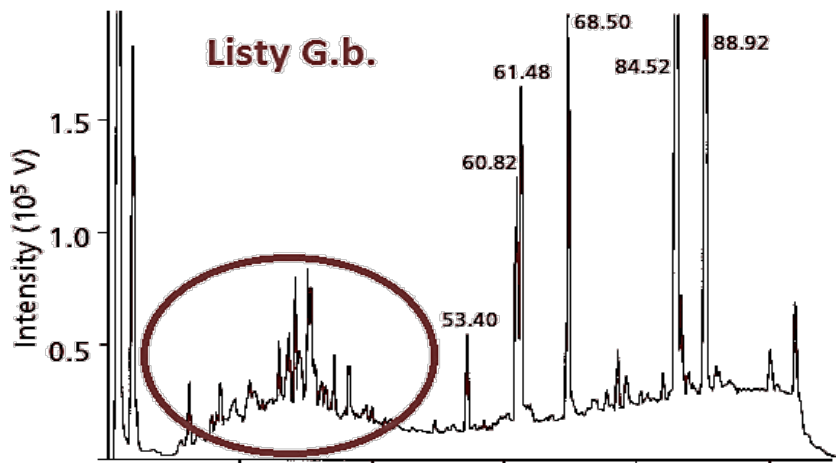
gingkolidy

flavonoidy

bilobalidy



chromatografia



(Kressman 2002)



EGb 761[®]

✓ Ginkgo bilobae extractum siccum normatum



- ✓ veľmi presne štandardizovaný extrakt
- ✓ prísna kontrola kvality od kultivácie stromov ginkga po finálny produkt



výrobný proces EGb 761[®]

- ✓ patent
- ✓ aktívne látky sú koncentrované
 - ✓ 24 % flavonoidov
 - ✓ 6 % terpénových laktónov
 - ✓ 3,1% ginkgolidy
 - ✓ 2,9% bilobalid
- ✓ škodlivé komponenty sú eliminované
 - ✓ $< 5 \mu\text{g g}^{-1}$ kyseliny ginkgolovej



terapeutický efekt EGb 761®



✓ komplexný!!!



terapeutický efekt EGb 761®

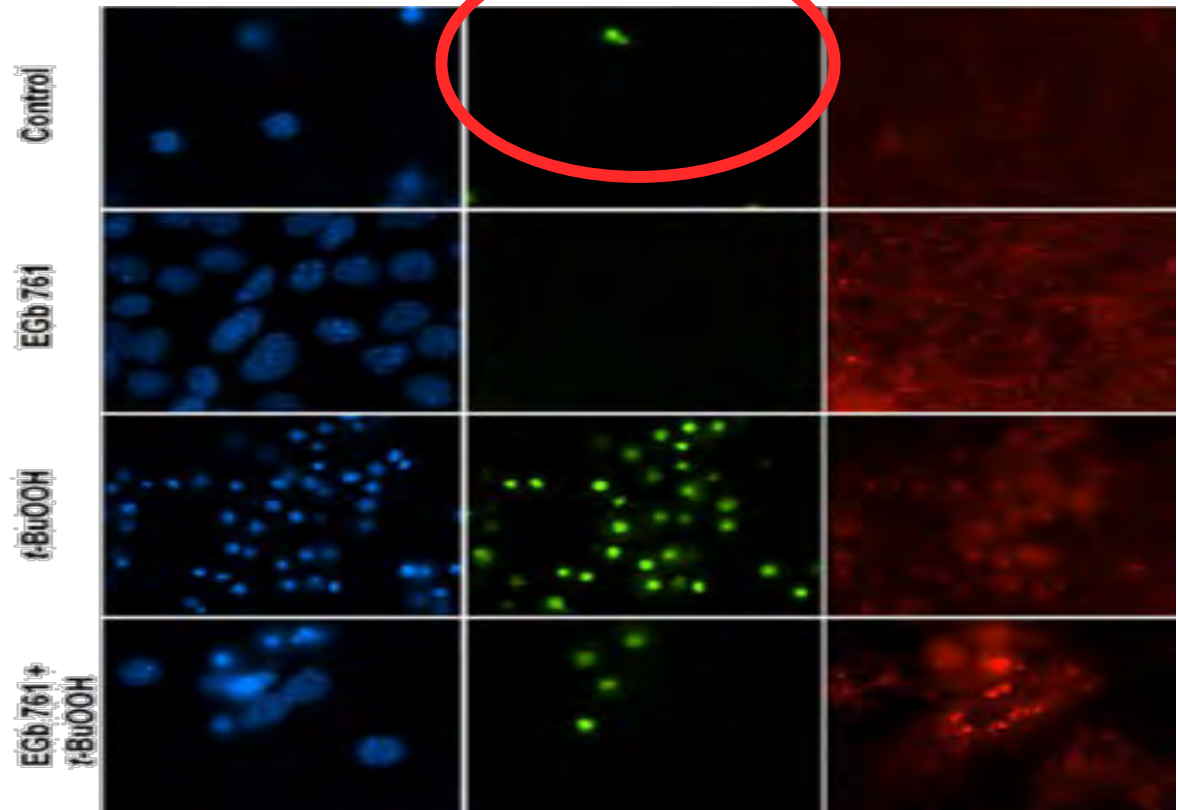
1. neuroprotekcia
2. neuroplasticita
3. zvýšenie množstva neurotransmiterov
4. modulácia receptorov
5. hemoreologické účinky

neuroprotekcia



- ginkgolid A a B, bilobalid
 - zvyšuje toleranciu hypoxie najmä v mozgovom tkanive
 - zabraňuje rozvoju traumatického alebo toxického edému mozgu
- flavonoidy
 - bránia patologickej peroxidácii lipidov neutralizáciou toxických kyslíkových radikálov

neuroprotekcja



Neurobiology of Disease 46 (2012) 180–189

Preconditioning with *Ginkgo biloba* (EGb 761®) provides neuroprotection through HO1 and CRMP2

Shadia E. Nada, Zahoor A. Shah*



ochrana mitochondrií

- Egb 761[®] zlepšilo A β -indukovanú poruchu v energetickom metabolizme mitochondrií
- *spomalenie progresie AD?*

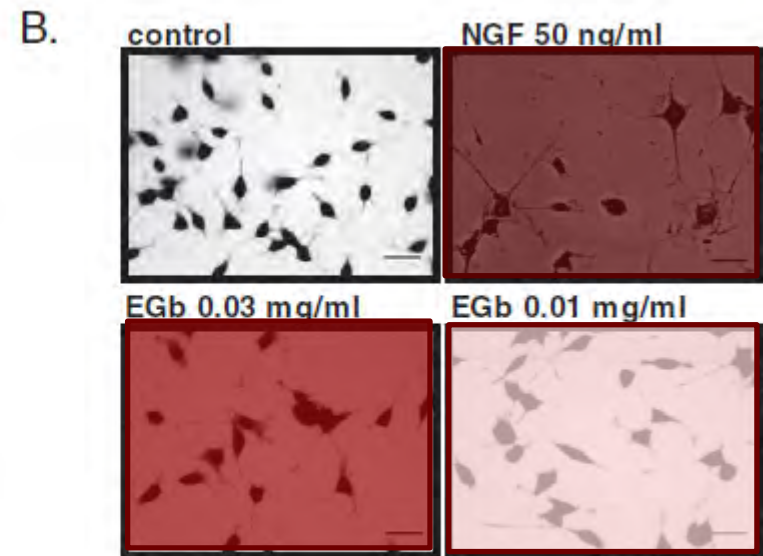
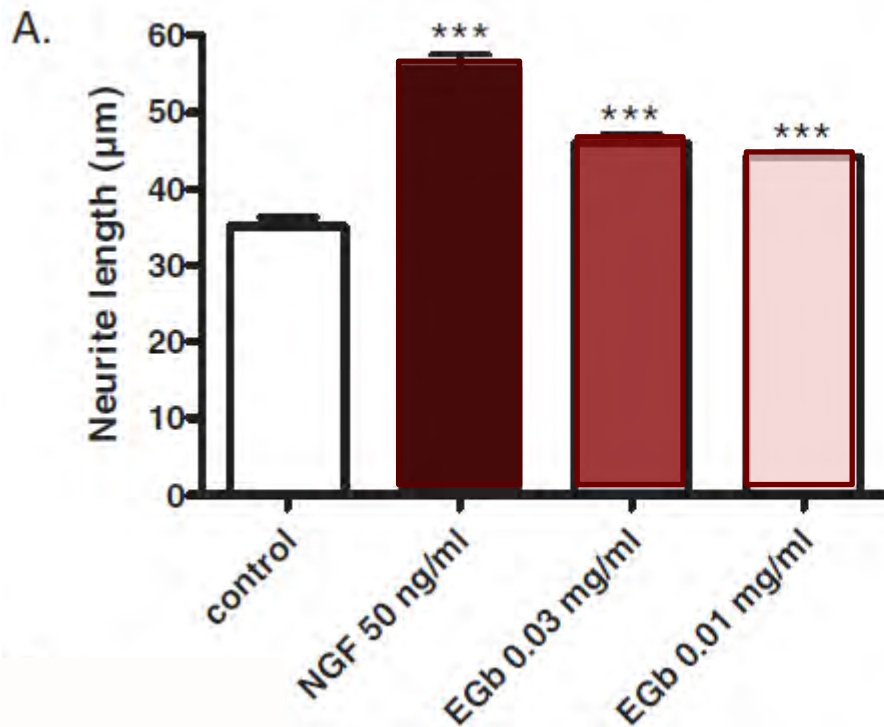
International Psychogeriatrics (2012), Vol. 24, Supplement 1, S18–S20 © International Psychogeriatric Association 2012
doi:10.1017/S1041610212000531

Mitochondrial effects of *Ginkgo biloba* extract

Anne Eckert

Neurobiology Laboratory for Brain Aging and Mental Health, Psychiatric University Clinics, Basel, Switzerland

neuroplasticita



Effects of the standardized *Ginkgo biloba* extract EGb 761[®] on neuroplasticity

Walter E. Müller,¹ Jeanine Heiser¹ and Kristina Leuner^{1,2}

International Psychogeriatrics (2012), Vol. 24, Supplement 1, S21–S24 © International Psychogeriatric Association 2012

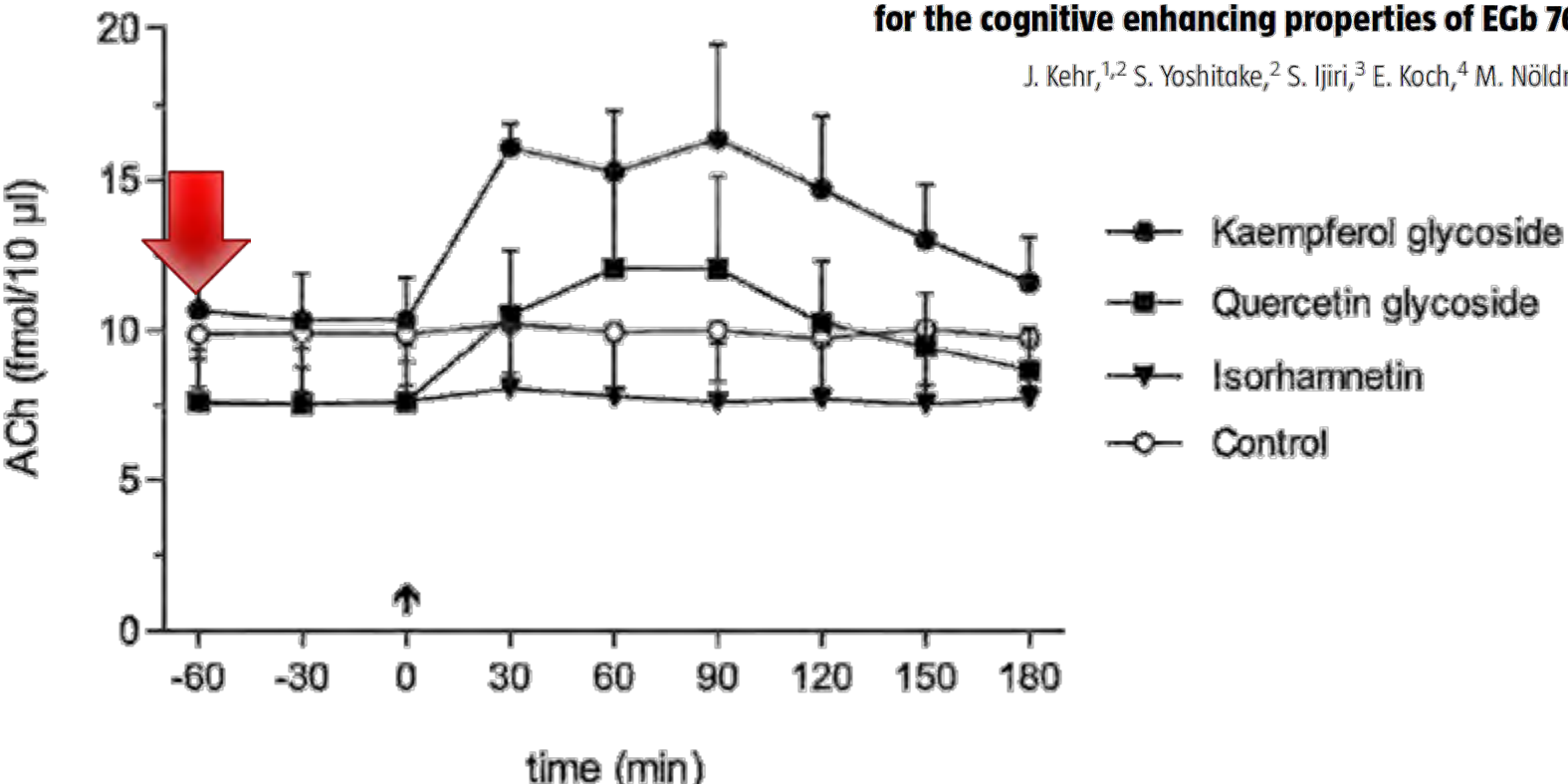


zvýšenie množstva transmitterov

International Psychogeriatrics (2012), Vol. 24, Supplement 1, S25–S34 © International Psychogeriatric Association 2012

***Ginkgo biloba* leaf extract (EGb 761[®]) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGb 761[®]**

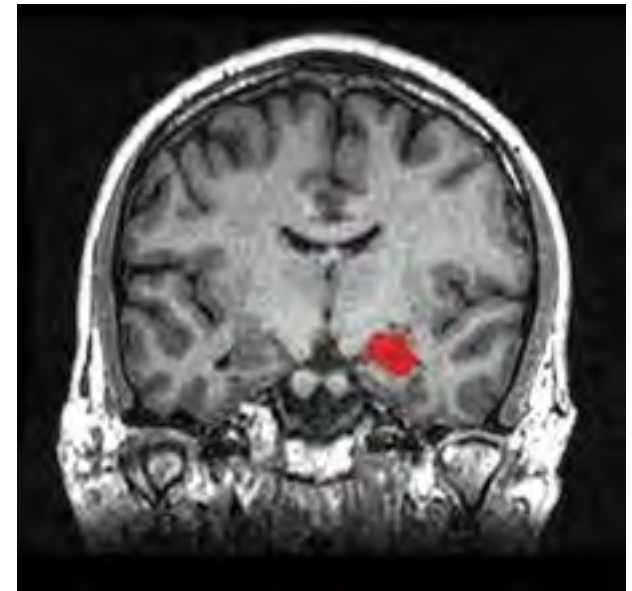
J. Kehr,^{1,2} S. Yoshitake,² S. Ijiri,³ E. Koch,⁴ M. Nöldner⁴ and T. Yoshitake¹





modulácia receptorov

- znižuje vekom podmienenú redukciu hipokampálnych
 - muskarínových
 - α_2 -adreno -receptorov



Current Drug Targets, 2000, 1, 25-58

Ginkgo Biloba Extract (EGb 761) and CNS Functions: Basic Studies and Clinical Applications

F. V. DeFeudis*¹ and K. Drieu²



hemoreologické účinky



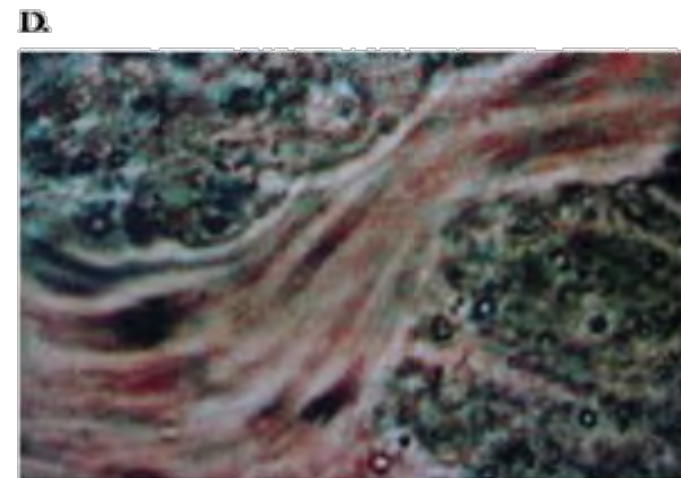
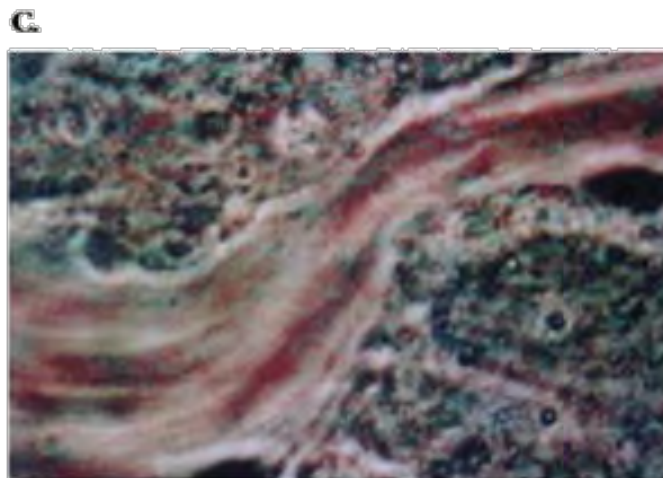
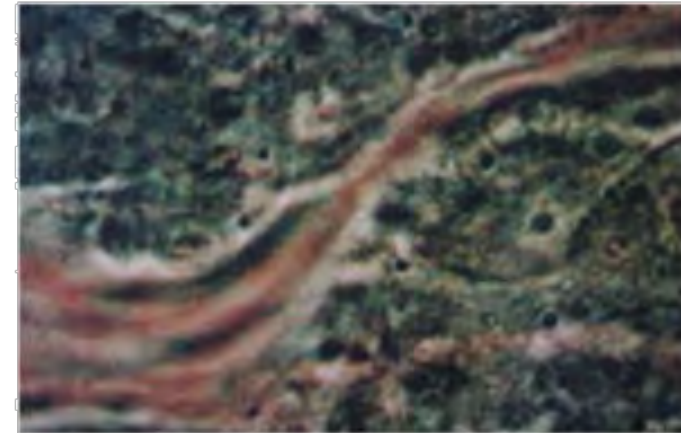
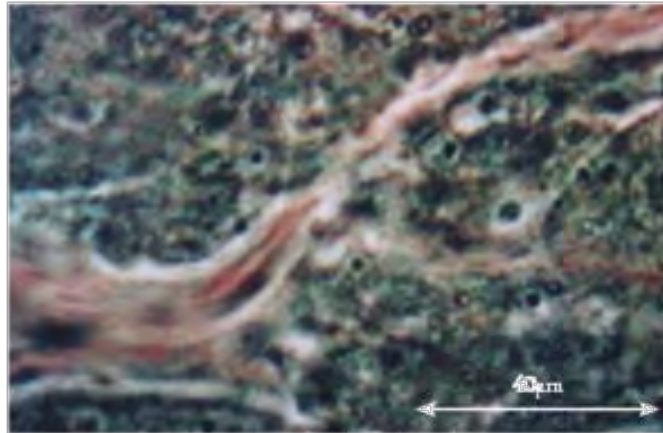
- zníženie viskozity krvi
- zvýšenie elasticity erytrocytov
- stimulácia syntézy prostacyklínov
- pôsobí proti spazmom arteriol
- „anti-PAF“ účinok- ginkgolid B a C

A New Ginkgo Fresh Plant Extract Increases Microcirculation and Radical Scavenging Activity in Elderly Patients

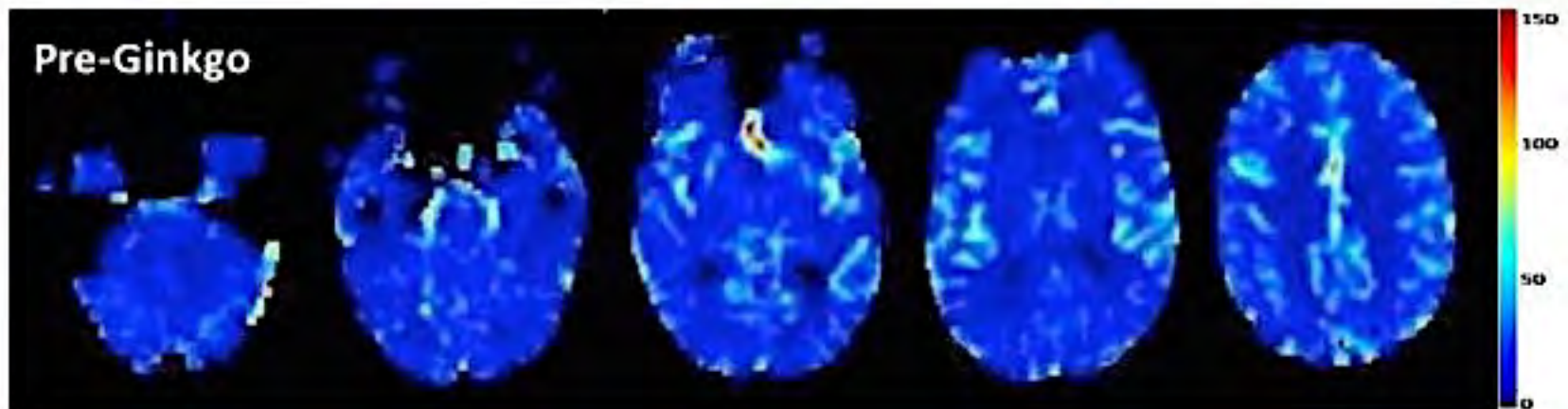
Andy Suter · Wolfgang Niemer · Rainer Klopp



zlepšenie mikrocirkulácie



zlepšenie mozgovej perfúzie



[Neuroradiology](#). 2011 Mar;53(3):185-91. doi: 10.1007/s00234-010-0790-6.

Effects of Ginkgo biloba on cerebral blood flow assessed by quantitative MR perfusion imaging: a pilot study.

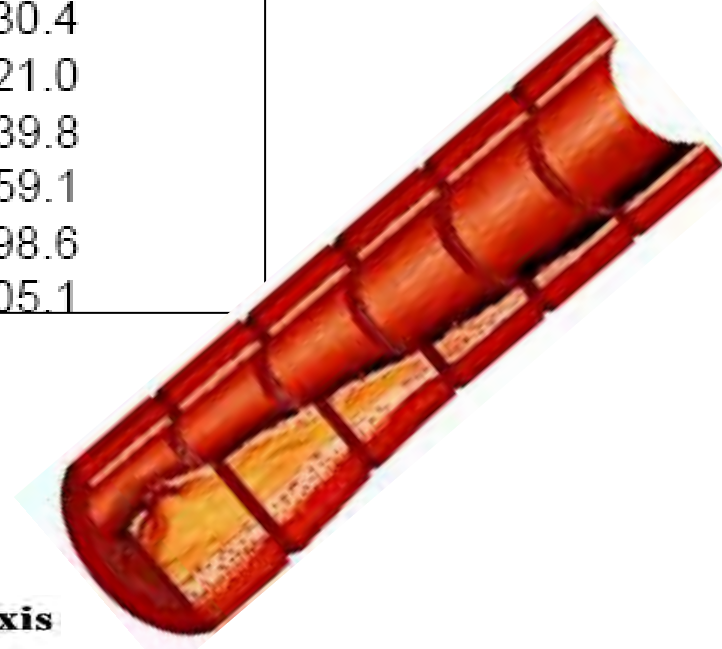
[Mashayekh A](#), [Pham DL](#), [Yousem DM](#), [Dizon M](#), [Barker PB](#), [Lin DD](#).

Division of Neuroradiology, Department of Radiology, Johns Hopkins University School of Medicine, 600 N. Wolfe Street/Phipps B100-D, Baltimore, MD 21287, USA.



spomalenie aterogenézy

	after 2 months [% - change]	after 5 years [% - change]
→ Nanoplaque formation	-11.9	-25.2
→ Nanoplaque size	-24.4	-46.1
→ SOD	+15.7	+30.4
→ GPx	+1.2	+21.0
→ oxLDL/LDL	-17.0	-39.8
→ Lp(a)	-23.4	-59.1
→ cAMP	+37.5	+98.6
→ cGMP	+27.7	+105.1



Atherosclerosis. 2007 Jun;192(2):438-44.

Ginkgo biloba (EGb 761) in arteriosclerosis prophylaxis

Günter Siegel¹, Petra Schäfer¹, Karl Winkler², and Martin Malmsten³

klinický účinok



The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2–32



GUIDELINES

Doporučenie pre farmakoterapiu Alzheimerovej a vaskulárnej demencie

na základe dôkazov účinnosti

	Alzheimerová demencia					Vaskulárna demencia			
	Kognit.ff.	Denné aktivity	Správanie	CGI AD ľahšia	CGI AD ťažšia	Kognit.ff.	Denné aktivity	Správanie	CGI
Donepezil	B	D	D	B	F	B	F	F	D
Galantamin	B	D	B	B	F	F	F	D	F
Rivastigmin	B	B	F	B	F	F	F	F	F
Memantín	D	D	B	D	F	B	F	F	E
EGB 761	B	B	B	D	F	B	B	B	D



B – dokázaný efekt

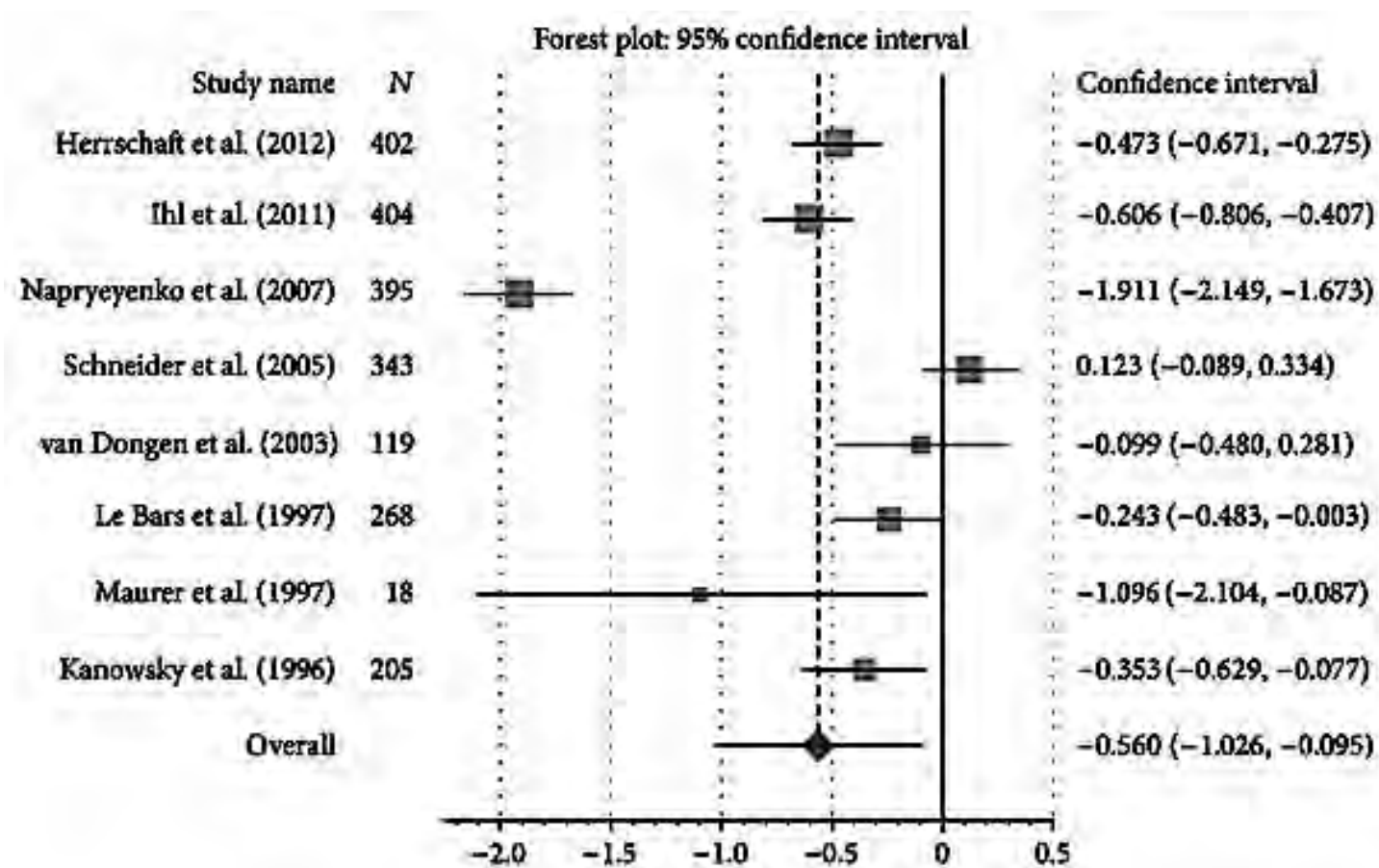
E – neúčinnosť

D – nejednoznačný efekt

F – nie sú štúdie

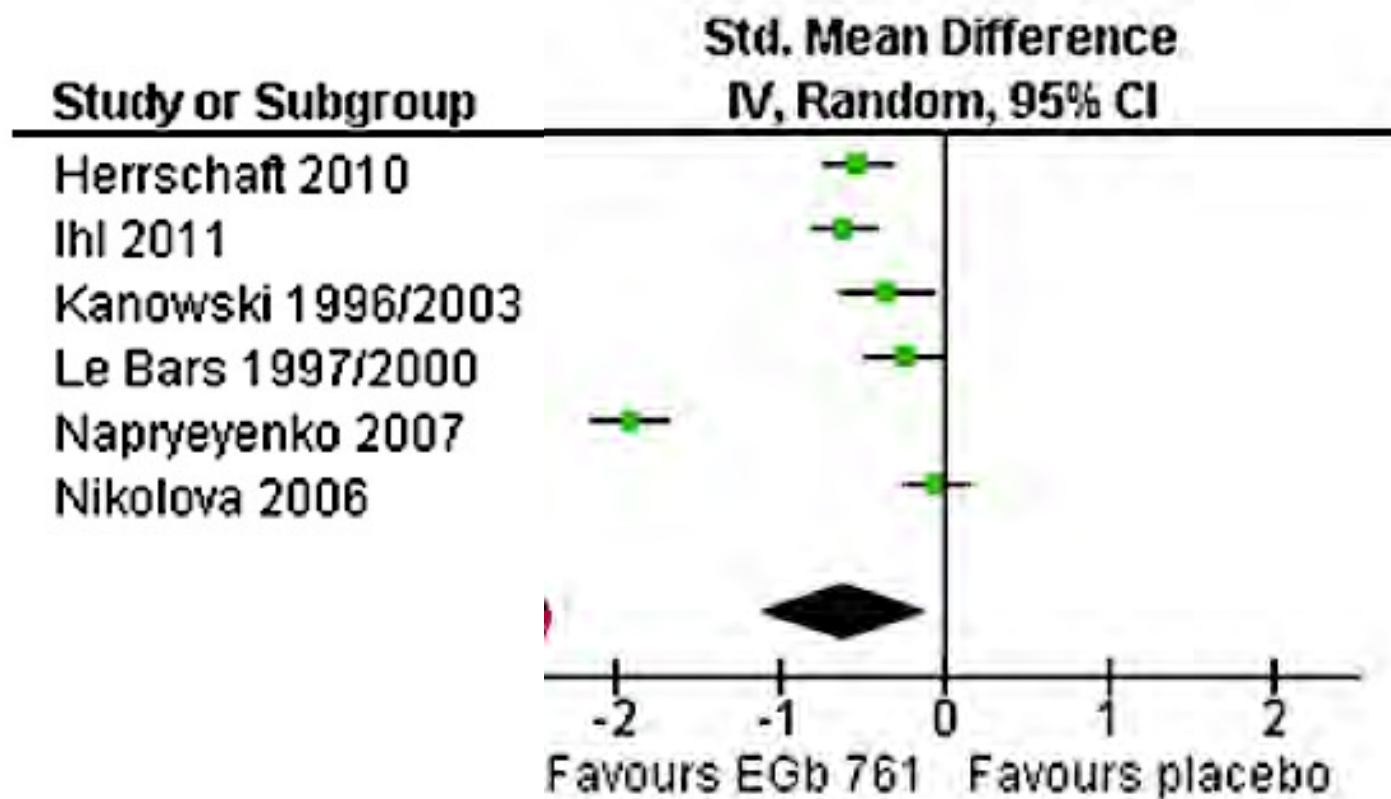


EGb761[®] zlepšuje kognit. stav



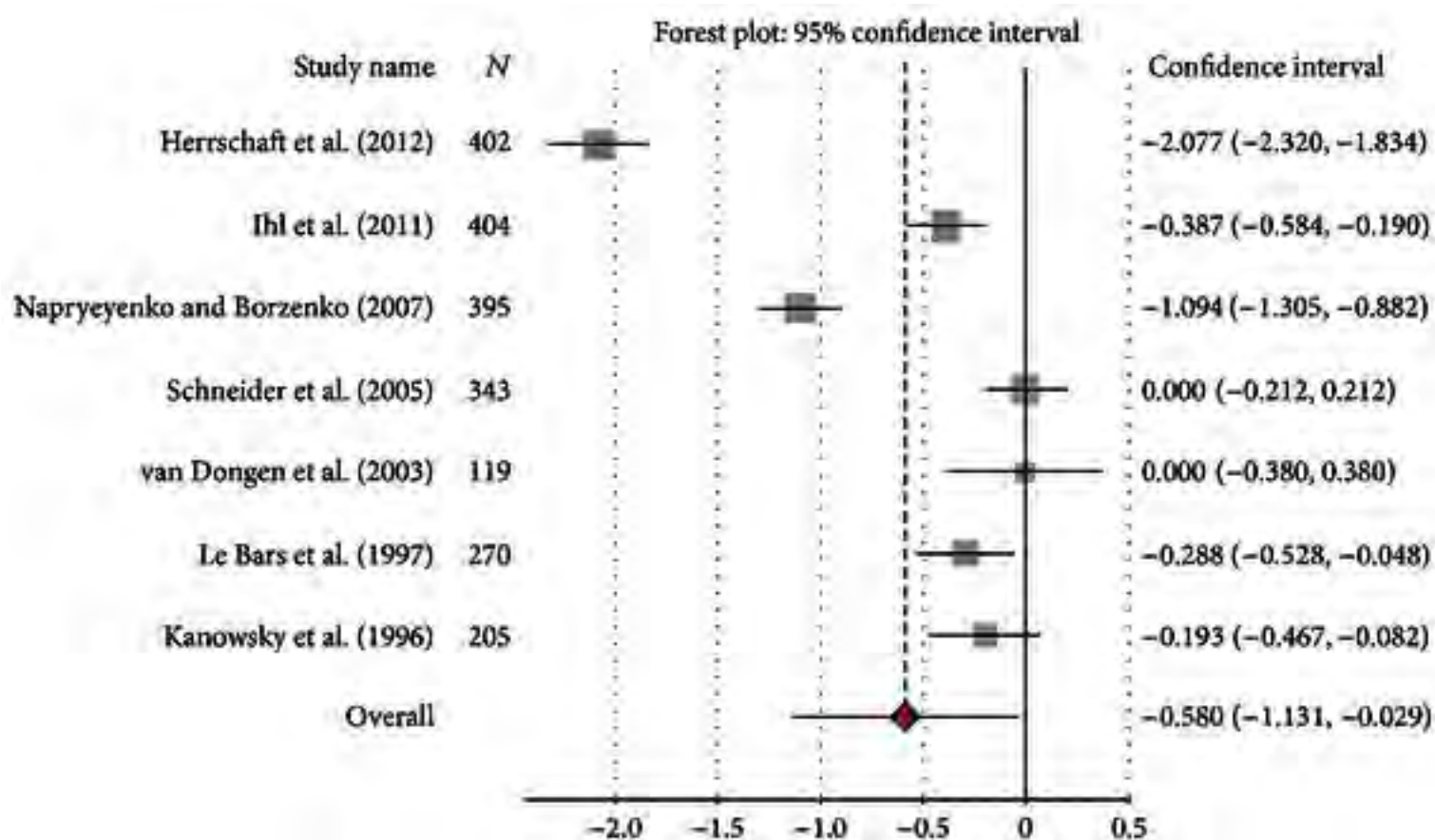


EGb761[®] znižuje NP komplik.





EGb761[®] zlepšuje ADL





bezpečnostný profil

The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2–32



GUIDELINES

Table VIII. Side effects of anti-dementia pharmaceuticals: Side effects with a probability of 1/10 and higher are marked bolt.

Generic Name (in alphabeticorder)	Contraindication	Nausea/gastro-intestinal	Sleep	Behaviour	Neurological	Others
Donepezil	Hypersensitivity on piperidin derivates	Diarrhoea, nausea, vomiting , loss of appetite, gastro-intestinal complaints	Tiredness, sleeplessness	Hallucinations, agitation, aggressive behavior,	Headache muscle cramps, syncope, dizziness, ache	Cold, accidents, rash, itch, incontinence of the bladder, dyspnea
Galantamine	Severe liverand renal dysfunction	Nausea, vomiting , reduced appetite, weight gain, abdominal pain, dyspepsia, gastro-intestinal complaints	Sleeplessness somnolence	Asthenia, confusion, depression, fatigue, indisposition	dizziness syncope, tremor, headache	Rhinitis, uro-genital infections fever, falls, injury, dyspnea
Ginkgo biloba EGb761	None	None	None	None	None	None
Memantine	Severe liver & renal dysfunction	Constipation	Tiredness	Irritability	Dizziness, headache	Increased blood pressure
Rivastigmine	Severe liver dysfunction, hypersensitivity on Carbamate derivates	Nausea, vomiting , diarrhoea, loss of appetite, abdominal pain, dyspepsia, loss of weight	Somnolence, tiredness	Agitation, confusion, asthenia	dizziness, headache, tremor, syncope	Increased sweating, dyspnea



hemoragické komplikácie?

- nebolo pozorované vyššie riziko krvácania pri užívaní štandardizovaných Gb preparátov v porovnaní s placebom

- aPTT, PT, Fb



Pharmacotherapy. 2011 May;31(5):490-502. doi: 10.1592/phco.31.5.490.

Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis.

Kellermann AJ, Kloft C.

Department of Clinical Pharmacy, Institute of Pharmacy, Martin Luther University of Halle-Wittenberg, Halle, Germany.

bezpečnostný profil

vazodilatancia

pentoxifylín

naftidrofuryl

pokles TK, steal fenomén, dysrytmie

vinpocetín

monitoring EKG (QT) a glykémie

EGb761[®]

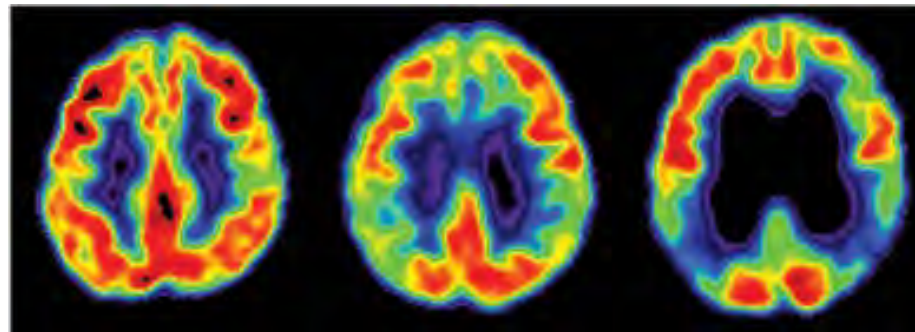
antikoagulačná liečba...



dávkovanie - DEMENCIA



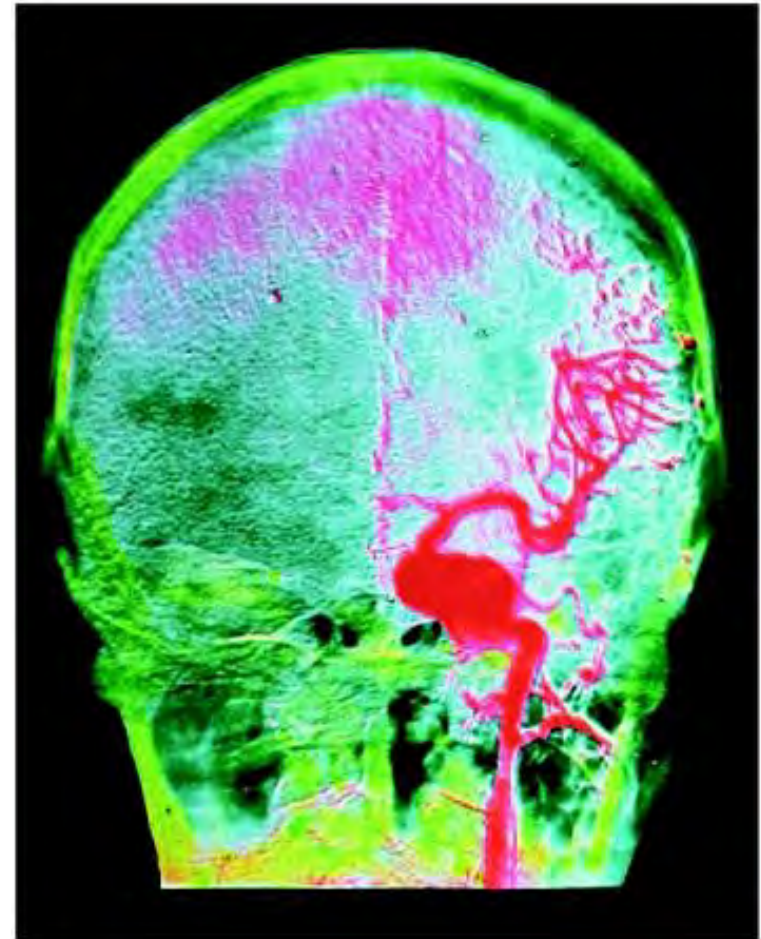
- 240mg



(2 x 120mg)

...iné indikácie

- po NCMP
 - nootropikum
 - vazodilatans

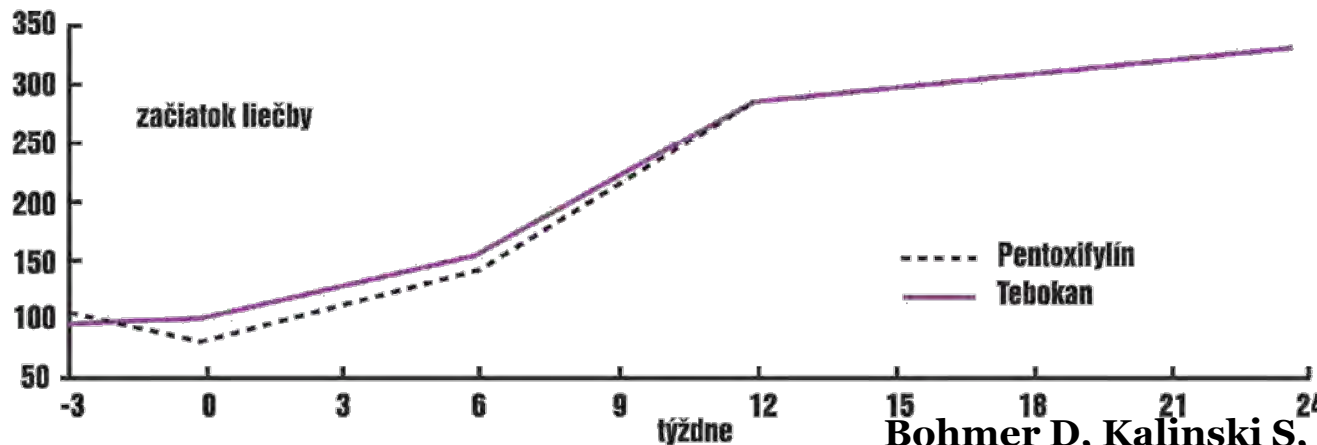




...iné indikácie

- pri poruchách periférneho prekrvenia a mikrocirkulácie
 - ICHDKK v štádiu I.-II.

Vzdialenosť prejdená
bez bolesti (m)

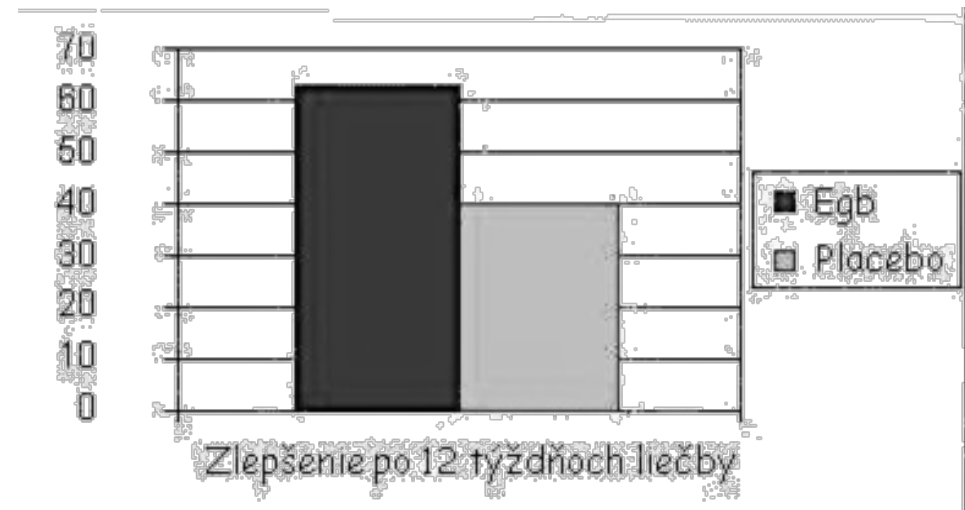


Bohmer D, Kalinski S, Michaelis P, Szogy A.,
1988

...iné indikácie



- pri zmyslových poruchách na základe cievnej nedostatočnosti
 - vestibulopatie, tinnitus, hypakúza,





...bežné dávkovanie

- v počiatkovej liečbe v dávke **3x40mg**



- pri dlhodobej – **2x40mg**





záver

- EGB761 je *LIEK*, nie výživový doplnok
- na AD aj VaD
- ∅ interakcia s inými liekmi
- vysoká bezpečnosť a možnosť dlhodobého užívania





zábudlivosť,
horšie učenie

porucha
orientácie,
zmätenosť

porucha
koncentrácie

znížená
duševná
činnosť

depresia
úzkosť

emočná labilita,
podráždenosť

apatia,
abúlia

poruchy
spánku

vzdorovitosť
nespolupráca

nespoločenské
správanie

zanedbávanie
osobnej
hygieny

ľahostajnosť
voči okoliu



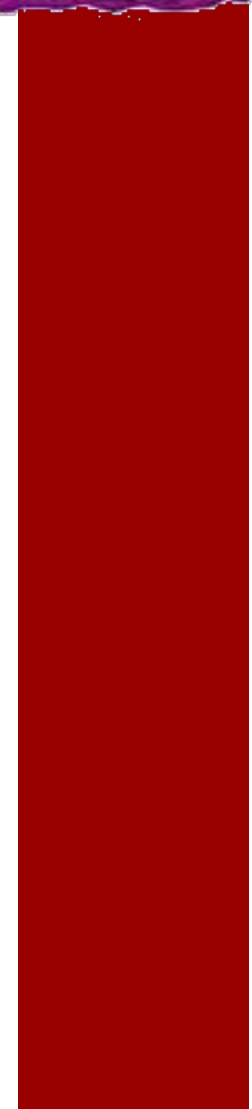
včasná terapia...



preskripčné obmedzenie



indikačné obmedzenie



mmminar@gmail.com