

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biofyziky a fyzikální chemie

**OVLIVNĚNÍ POKROČILÝCH STÁDIÍ DEMENCE S KLINICKY
PŘEVAŽUJÍCÍ VASKULÁRNÍ SYMPTOMATIKOU PREPARÁTEM
PENTOXIFYLLINEM (RETROSPEKTIVNÍ SLEDOVÁNÍ)**

Disertační práce

Vědní obor: Gerontofarmacie

2008

MUDr. Jitka Mészárosová

PODĚKOVÁNÍ

Touto cestou bych chtěla v několika řádcích vyslovit svoje díky panu profesorovi RNDr. Ing. Stanislavu Ďoubalovi, CSc., který mne jako školitel po celou dobu studia odborně vedl a poskytoval mi cenné rady a připomínky.

Současně děkuji i panu docentovi RNDr. Petru Klemerovi, CSc. za neocenitelnou pomoc v oblasti statistiky.

S velikou vděčností myslím na celý kolektiv pracovníků Katedry biofyziky a fyzikální chemie, který mi svou vstřícností a chápavostí pomohl ve zvládnutí postgraduálního studia i disertační práce.

Poděkování adresuji rovněž všem ostatním, kteří mi pomáhali.

MUDr. Jitka Mészárosová

OBSAH

1.	Cíl	str. 1
2.	Úvod	str. 2
	2.1. Problematika demencí obecně	str. 22
	2.2. Demence s převahou vaskulární symptomatiky	str. 29
	2.3. Současné terapeutické možnosti	str. 62
3.	Pentoxifyllin	str. 65
	3.1. Pentoxifyllin chemicky	str. 66
	3.2. Farmakokinetika	str. 67
	3.3. Farmakodynamika	str. 72
	3.4. Nežádoucí účinky, toxicita.....	str. 79
	3.5. Indikace, výsledky	str. 80
	3.6. Kontraindikace	str. 83
4.	Praktická část, retrospektivní sledování	str. 85
	4.1. Soubory nemocných, výběr	str. 88
	4.2. Měřítka účinnosti, výsledky	str. 100
	4.3. Hodnocení	str. 103
5.	Diskuse	str. 117
6.	Závěr	str. 122
7.	Souhrn	str. 126
8.	Literatura	str. 128
9.	Seznam tabulek	str. 132
10.	Seznam vyobrazení a grafů	str. 133

Všeliká věc má jistý čas a každé předsevzetí svou chvíli.
Jest čas rození i čas umírání,
čas sázení a čas vykopávání toho, což vsazeno bývá,
čas hledání a čas nalézání,
čas boje a čas pokoje.
Kdož ví, co by bylo dobrého člověku v tomto životě,
v počtu dnů života jeho, kteříž pomíjejí jako stín?

(Bible, SZ, Kazatel, kap.3,6)

Ovlivnění pokročilých stádií demence s klinicky převažující vaskulární symptomatikou preparátem pentoxifyllem (retrospektivní sledování)

1. CÍL PRÁCE

Cílem práce je zjišťování příznivého ovlivnění pokročilých stadií demence, klinicky imponující jako vaskulární, preparátem pentoxifyllem.

Retrospektivně bylo v průběhu jednoho roku sledováno 176 osob.

V podmínkách našeho pracoviště v Léčebně dlouhodobě nemocných v České Kamenici jsme vybrali a vyhodnotili během let 2001 – 2004 pro tento účel soubor 176 pacientů , kteří splňovali požadovaná kritéria uvedeného onemocnění mozku .

2. ÚVOD

Vlastní pojem demence se vyvíjí více než dva tisíce let. Popisují ho antičtí lékaři a filozofové, právní obsah nabyt v sedmnáctém století a lékařský obsah pak dostal ve století osmnáctém. Formální právní podobu mu dal francouzský občanský zákoník až ve století devatenáctém. Následně teprve ve dvacátém století přichází odlišování jednotlivých typů demencí.

Vznik syndromu demence má úzký vztah ke stárnutí člověka, a to jak ve smyslu incidence, tak prevalence.

i n c i d e n c e = počet nových případů onemocnění, zjištěných za určité časové období v populaci, u níž existuje riziko, že choroba propukne
p r e v a l e n c e = počet případů nemoci v celé zkoumané populaci

Incidence všech druhů demencí ve věkových skupinách byla v průměru určena následně:

od 29 do 64 let - 1,875 případů na 1 000 obyvatel a rok

od 65 do 84 let - 9,232 případů na 1 000 obyvatel a rok

od 85 let výše - 90,16 případů na 1 000 obyvatel a rok

Prevalence syndromu demence vzrůstá exponenciálně po šedesátém roku věku. Analýzou dat 23 evropských databází byly v pětiletých obdobích ve věkovém rozmezí 60 až 94 let zjištěny tyto číselné údaje :

60 – 64 let	1,0 %
65 – 69 let.....	1,4 %
70 – 74 let.....	4,1 %
75 – 79 let.....	5,7 %
80 – 84 let	13,0 %
85 – 89 let.....	21,6 %
90 – 94 let.....	32,2 %

Uvedená data byla použita ze statistických materiálů MZ ČR pro rok 2002.

Z uvedeného je zřejmé, že každých pět let (konkrétně 5,42) se prevalence syndromu demence přibližně zdvojnásobuje. Pro zajímavost : tento nárůst odpovídá dynamice růstu celkové úmrtnosti na kardiovaskulární choroby (zdvojnásobení každých 5,7 let).

Do 75 let jsou více postiženi muži , po této věkové hranici ženy. Podobná data uvádějí i ostatní sledované soubory.

Kromě toho je vysoká prevalence syndromu demence u lidí v institucionální péči a náklady na léčbu těchto pacientů jsou vyšší než u těch, kteří demencí postiženi nejsou. (Fratiglioni, L. et al., 1999).

Se syndromem demence je úzce spjata morbidita a mortalita ve všech věkových skupinách u obou pohlaví. Čím je demence hlubší , tím je mortalita vyšší. Toto onemocnění zatěžuje tedy populaci stejně jako karcinom plic nebo postižení kardiovaskulárního systému.

Podle odhadů budou staří demenční lidé přibývat rychleji než počet ostatní populace. Zde vidíme rozdíl ve strmosti nárůstu demence mezi rozvinutými a rozvojovými zeměmi.

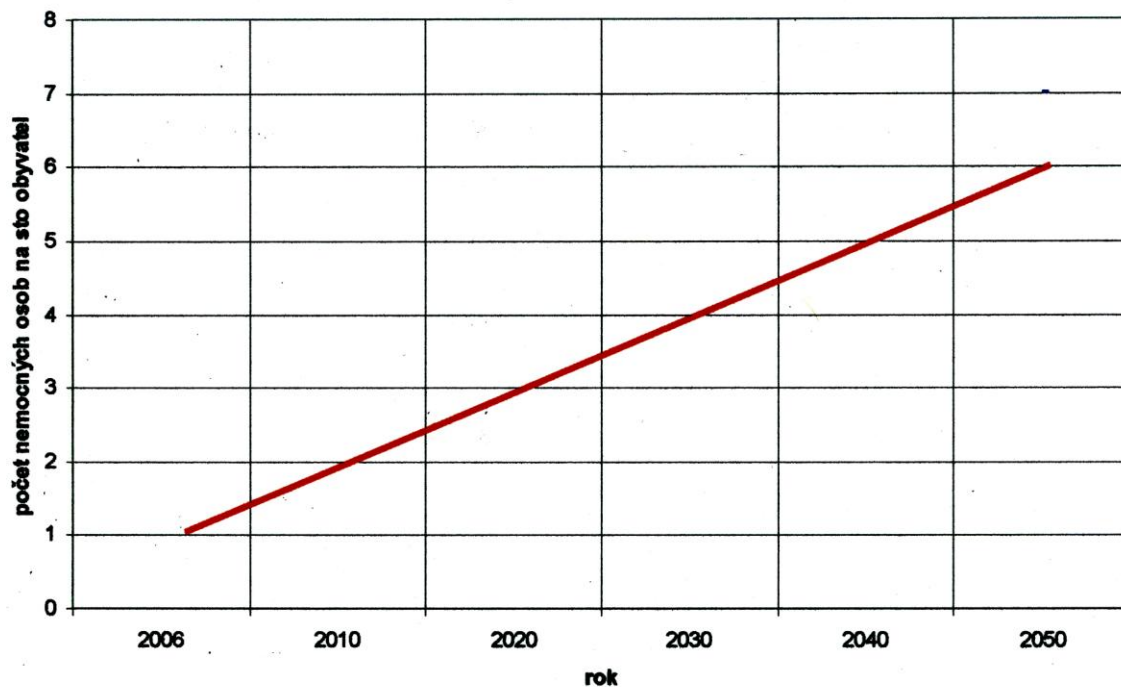
V rozvinutých zemích roste celková populace pomaleji (vzhledem k nižší porodnosti) a podíl starších osob v ní je vyšší . Tento vyšší podíl sleduje i větší nárůst osob postižených demencí.

V rozvojové části světa vzrůstá rychleji mladší část populace (vyšší porodnost) a podíl starých osob je menší. Proto bude též později vzrůstat počet nemocných s demencí.

Sdělené údaje jsou znázorněny graficky na následujících stránkách.

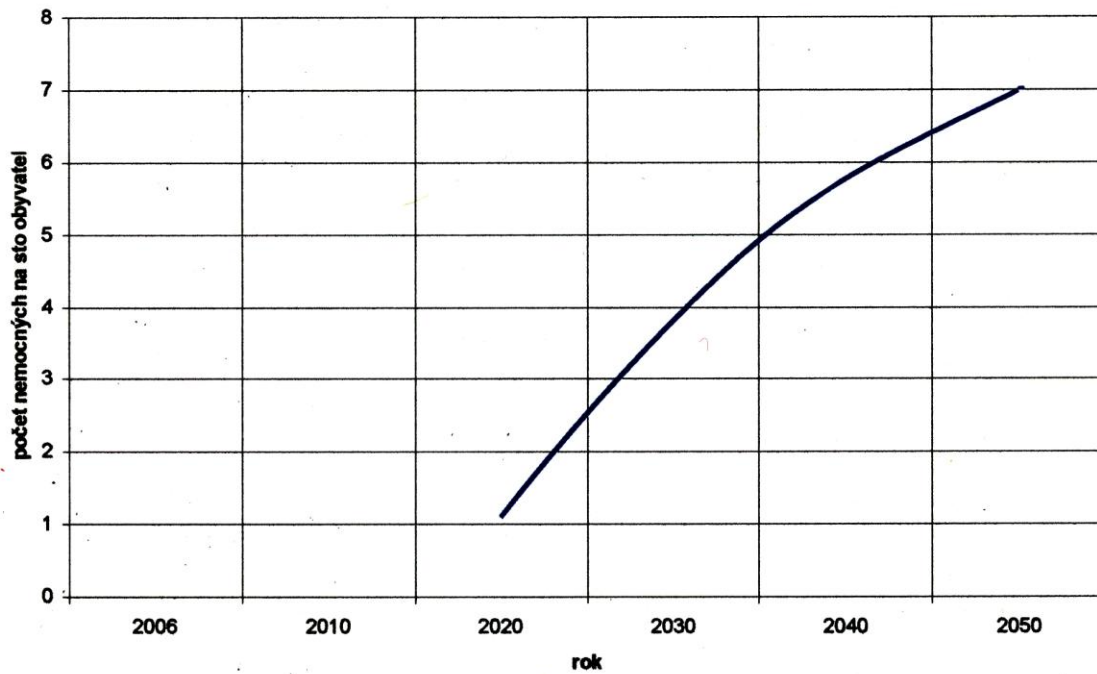
V České republice chybí epidemiologická data o prevalenci demence na dostatečně početných souborech . Ale aplikací velkých epidemiologických studií v jiných evropských zemích bylo dosaženo výpočtu výsledků celkového postižení touto chorobou u nás asi u jednoho procenta populace.

Z výše uvedeného vyplývá, že v naší zemi může být postiženo demencí přibližně 100 tisíc osob. V tomto počtu je zahrnuto podle klinického obrazu přibližně kolem 20 tisíc osob, postižených vaskulární demencí a u více než 10 tisíc postižených byla zaznamenána smíšená forma demence.



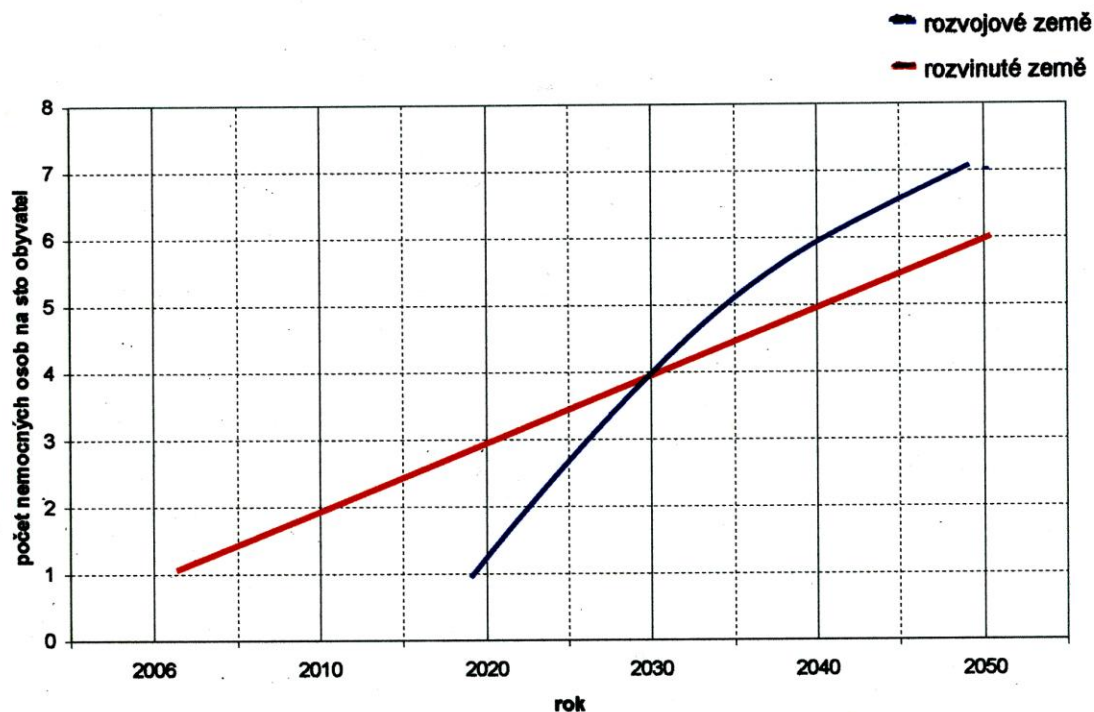
Tab. 1. Počet osob s demencí v rozvinutých zemích .

Z tabulky je patrný pomalejší růst celkové populace (nižší porodnost), který obsahuje i vyšší podíl starších osob, s čímž zákonitě souvisí vyšší výskyt postižených dementním syndromem.



Tab. 2. Počet osob s demencí v rozvojových zemích .

Z tabulky vidíme rychlejší vzrůst mladší části populace (vyšší porodnost) s menším podílem starších osob, s čímž zákonitě souvisí pozdější nárůst osob s demenčním syndromem.



Tab. 3. Srovnání vývoje nárůstu demence .

Podle srovnání křivek obou grafů dojde k jejich protnutí přibližně v roce 2030 a v rozvojových zemích bude následovat strmější nárůst osob, postižených demencí. A protože s velkou pravděpodobností dojde i v těchto zemích k prodlužování lidského věku, stojí před Světovou zdravotnickou organizací obtížný úkol na rozsáhlém poli problematiky demencí. Logicky budou na tuto problematiku lépe připraveny rozvinuté země .

Předpokladem je absence válečného konfliktu, protože by zákonitě došlo ke změně demografické skladby obyvatelstva i dalšího vývoje .

Zdrojem k tab. 1., 2., 3. byly materiály MZ ČR.

Podle desáté revize Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (kódové označení F00 až F03) současně uznávaná definice tohoto onemocnění říká, že jde o syndrom, způsobený chorobou mozku, obvykle chronické nebo progresivní povahy , kde dochází k porušení mnoha vyšších nervových kortikálních funkcí, k nimž patří paměť, myšlení, orientace , chápání, počítání, schopnost učení, jazyk a úsudek. Obvykle je přidruženo porušené chápání a příležitostně mu předchází i zhoršení emoční kontroly, sociálního chování nebo motivace . Tento syndrom se objevuje u Alzheimerovy choroby, cerebrovaskulárního onemocnění a u jiných stavů, které primárně postihují mozek.

Vzhledem ke skutečnosti úzkého vztahu vzniku demenčního syndromu a věku člověka je nutno se zamyslet nad stárnutím organismu a nad procesy se stárnutím spojené a případně ovlivnitelné. Stárnutí je přirozený jev, spojený s biochemickými, histologickými a fyziologickými změnami. Tento souhrn procesů vede k negativním změnám ve stavu a výkonnosti organismu a následně k růstu rizika onemocnění a smrti.

Právě hledání vzájemných souvislostí, souvisejících s těmito jevy dává určité možnosti nalézání cest pro ovlivňování tak složité problematiky. Vztahy, příčinami, následky a vzájemným působením napříč všemi směry, taktéž ovlivňováním dějů v této oblasti se zabývá **gerontologie**,

kteřá je velmi širokým multidisciplinárním oborem. Sleduje v celé širší jednotlivé aspekty celého procesu stárnutí v jeho uceleném komplexu, snaží se o kaleidoskopický pohled na stáří. Multifaktory, které jsou vlastní jednotlivým etapám celého procesu stárnutí, mají svoji dynamiku a jejich mechanismy oscilují (Kalvach, Z., 2004). Tradičně se dělí na :

a) *Experimentální a teoretickou gerontologii* ,

kteřé zkoumají a studují příčiny stárnutí a mechanismy, jež určují jeho průběh (fyziologické, biologické, sociální, demografické a další).

V současné době se jako samostatný obor dostává do popředí pozornosti *sociální gerontologie* se širokým okruhem problematiky.

Zde se sluší připomenout , že již profesor MUDr. Pacovský v sedmdesátých letech minulého století se snažil ji takto zařadit. V této oblasti zůstává společnost starším členům své komunity mnoho dlužna (Macháčková,R., 2002). Její současný vztah ke starším spoluobčanům je v mnohém ambivalentní, protože se kromě četných jiných aspektů dotýká ekonomiky celého systému a otevírá témata smrti a umírání, euthanazie, sexuality ve stáří, diskriminace, týrání a zneužívání starých osob a mnoha dalších, ne právě jednoduchých závažných problémů.

Na lékařských fakultách se znovu začíná vyučovat obor lékařské etiky, jejíž osvojení dosud mnoho lékařů postrádá. Mimochodem: vyšla u nás zajímavá kniha rakouského autora, profesora morální teologie Hanse Rottera, působícího na universitě v Innsbrucku „Základní otázky lékařské etiky“, která byla brzy rozebrána. V Rakousku je lékařská etika na vysoké úrovni a těší se mimořádné pozornosti praktiků i specialistů všech oborů. I na našich školách se již postupně zavádí zatím nepovinný obor etická výchova.

Přes velký nárůst osob vyšších věkových kategorií ani v dnešní době stále není gerontologie v centru společenské pozornosti tak, jak by si zasloužovala.

b) K l i n i c k o u g e r o n t o l o g i i n e b o l i g e r i a t r i i .

Jde o lékařský obor, jehož náplní jsou specifické zdravotní problémy starých lidí. Stáří obvykle určujeme na základě chronologického čili kalendářního věku tj.do- doby, která uplynula od narození jedince. Jde ovšem o kritérium pomocné, poněvadž nemáme vhodnější měřítko postupu stárnutí a je vhodný spíše pro administrativní činnost.

Stanovit skutečný biologický věk člověka jako jedince je velmi nesnadné pro oprávněný předpoklad multifaktoriálních vlivů a projevů stárnutí. Správně stanovený biologický věk určuje riziko úmrtí a musí korespondovat s funkční kapacitou organismu, tedy se skutečným stavem zestárnutí (Ďoubal, S., kol., 1997, 2000).

Těmito problémy se v experimentální a teoretické gerontologii zabývá mnoho studií, ke standardizaci metodik se dosud nedospělo.

Ve výzkumu je nutno pokračovat , kromě jiného proto, že znalost biologického věku je důležitá pro lékaře při stanovení vhodné terapie s nastavením optimálních dávek léků a dalšího léčebného postupu.

Kromě faktu zvyšující se životní úrovně se různé teorie snaží vysvětlit prodloužení lidského věku a příčiny stárnutí. Z nich však ani jedna tyto jevy nevysvětluje jednoznačně a také není jednoznačně přijímaná.

Lidský organizmus je rozsáhlý a správné funkce jednotlivých orgánových systémů se navzájem doplňují a vzájemně spolu souvisí. Takto tvoří funkčně vyvážený celek, a proto pochopení procesu stárnutí je jedním ze základních cílů teoretické gerontologie.

Jde o poslední životní periodu, kterou je nutno chápat vždy ve vztahu ke všem ostatním předchozím etapám. Homeostáza starého a stárnoucího organismu je výsledkem jeho postupně vznikajících změn v čase, jejich vzájemných vztahů a uspořádání .

(Topinková, E., kol., 1995)

Společně s výzkumem a vývojem oboru gerontologie se vyvíjely i teorie stárnutí.

Mezníkem přechodu v pracích, studujících stárnutí od kvalitativních a empirických úvah ke kvantitativnímu vyjádření se stala práce Benjamina Gompertze (1825), která popsala zákonitosti mezi vývojem úmrtnosti lidské populace v závislosti na stáří.

Gompertzův zákon odráží činnost základních mechanismů stárnutí a vyjadřuje skutečnost, že úmrtnost dospělých jedinců lidské populace roste s věkem exponenciálně.

Platí tedy :

$$\lambda = \lambda_0 e^{k(t-t_0)}$$

Původně byl Gompertzův zákon považován za málo přesný ve vyjádření skutečného růstu úmrtnosti s věkem. Proto v roce 1860 byla zavedena tzv.

Makehamova rovnice s konstantou A.

$$\lambda = \lambda_0 e^{k(t-t_0)} + A$$

Konstanta A měla však význam především pro nižší věkové kategorie, s rostoucím věkem vzrůstala velikost prvního (gompertzovského) členu rovnice. Pro vyšší věkové kategorie se nakonec konstanta A stala zanedbatelnou. Ukázalo se, že je zanedbatelná již od 35. roku života, protože vyjadřuje vliv úmrtí, která nejsou závislá na stárnutí.

Podle všeho tedy Gompertzův zákon skutečně odráží činnost základních mechanismů stárnutí. Má však ontogenetická omezení, protože neplatí

- 1) pro organizmy nedospělé
- 2) pro organizmy velmi staré

Historické i současné teorie stárnutí, označované jako **teorie pacerové**, vychází z představy o jednotné příčině stárnutí a opírají se o platnost Gompertzova zákona.

V protikladu k pacemacerovým teoriím stojí

teorie multifaktoriální, které postulují více příčin stárnutí.

Do klasických teorií stárnutí patří :

Teorie nenahraditelných komponent,

kteřá předpokládá poškození některých důležitých makromolekul (proteiny, nukleové kyseliny, lipidy) fyzikálními nebo chemickými vlivy během života. Pokud organismus nemá možnost poškozené molekuly odstranit a syntetizovat nové, zatěžují ho a vyvolávají stárnutí.

Teorie somatických mutací

vychází z nálezů zvýšené frekvence poruch DNA a předpokládá, že primární příčinou stárnutí jsou narůstající somatické mutace (způsobené fyzikálními nebo chemickými mutageny) během života jedince.

Teorie chyb

patří do skupiny genetických teorií stárnutí. Stárnutí chápe jako výsledek zvyšování počtu chyb v procesech transkripce a translace.

Teorie programovaného stárnutí,

podle níž je tato životní etapa geneticky naprogramována jako každé jiné období ontogeneze formou exprese potřebných genů.

Teorie příčných vazeb

vychází ze skutečnosti, že v průběhu života organismu vznikají chemické změny životně důležitých makromolekul (nukleové kyseliny, pojivové bílkoviny). V důsledku tvorby příčných vazeb mezi řetězci makromolekul i uvnitř těchto řetězců dochází u pojivových bílkovin ke zhoršení jejich mechanických vlastností, u DNA pak mohou vést k poškození až k ztrátě informační kapacity. Proces tvorby příčných vazeb považuje tato teorie za prvotní příčinu stárnutí .

Mezi starší teorie stárnutí patří např.:

- teorie opotřebení
- teorie autointoxikace organismu
- teorie hromadění odpadních produktů
- teorie úbytku postmitotických buněk
- teorie vyčerpání proliferační kapacity dělení tkání

Při ověřování většiny klasických i starších teorií stárnutí je vždy naráženo na fakt, že přes jejich experimentální a teoretickou propracovanost jsou omezeny pouze na určité organizační úrovni organismu. Jejich aplikace na jiných úrovních jsou málo přesvědčivé a nepostihují skutečnou komplexnost procesu stárnutí.

Zásadnější pokrok v úsilí o vytvoření komplexní teorie stárnutí představují práce Kirwooda (1977, 1980) a Kowalda (1994), vycházející z životně důležité role systémů, které udržují homeostázu. Tuto skutečnost zdůrazňuje akumulace poruch, která vede ke zhoršení stability systémů a přežívání. Pro uváděné děje vytvořili jmenovaní autoři matematicky a strukturálně podložené modely. Jedná se vlastně o obecnější teorie, které obsahují teorii volných radikálů a teorii chyb, doplněné matematickým zdůvodněním.

Taktéž další moderní teorie se snaží aplikovat matematický postup za účelem kvantifikace procesu stárnutí na systémově různých úrovních. Zatím jsou však jejich výsledky obtížně interpretovatelné.

Dále uvádím některé

s o u č a s n é t e o r i e s t á r n u t í ,

kteře naznačují budoucí vývoj oboru gerontologie jako celku i jeho dílčích částí, aby tak mohla být lépe uplatněna úloha prevence a možnost vytvoření podmínek pro obecně přijatelný nejvhodnější životní styl jedince i společenských celků.

Na prvním místě uvedených současných teorií stojí

1) teorie volných radikálů,

kteou navrhl a rozvinul Denham Harman. Podle něho jsou primární příčinou stárnutí volné radikály. Jde o atomy nebo skupiny atomů, které obsahují ve vnější elektronové sféře nepárový elektron. Každý orgán je pro ně potenciálním terčem, takže sehrávají roli při vzniku četných chorob (zhoubné nádory, ateroskleróza, rozedma plic, katarakta, neurodegenerativní procesy, onemocnění žláz s vnitřní sekrecí, artritidy, kardiomyopatie, pravděpodobně i nosičství HIV). Způsobují poruchy zejména na buněčné a podbuněčné úrovni, zraňují tedy především makromolekuly a membrány. Vznikají homolytickým štěpením chemické vazby, tvořené elektronovým párem, přičemž se tvoří dva nestabilní a velmi reaktivní volné radikály (na rozdíl od heterolytického štěpení, kdy vznikají aniont a kationt, tedy stabilní elektronový pár s opačným spinem).

Zdrojem zrodu volných radikálů jsou především aerobní oxidativní procesy na mitochondriálních membránových strukturách a na plazmatických membránách buněk. Za normálních podmínek se zde přeměňuje kyslík na vodu. Dále vznikají v souvislosti s činností cytoplazmatických systémů endoplazmatického retikula. Normálně se zde přeměňuje kyslík na vodu v procesu tvorby ATP (adenosintrifosfátu), což je energie v potencionální formě a buňky ji používají k zajišťování všech životně důležitých funkcí.

Kyslík je pro lidský život nezbytný, neboť člověk je aerobní organizmus. Avšak právě při působení určitých faktorů, kdy dochází ke kombinaci několika mechanismů vzniká oxidační stres, kdy se tvoří některé formy kyslíku, které jsou pro naše buňky toxické. Jsou známy pod zkratkou ROS (Reactive Oxygen Species = reaktivní formy kyslíku).

Nejznámější z nich jsou :

- aniont hyperoxidu
- peroxid vodíku
- singletový kyslík (molekula vznikající ve velkém množství působením slunečního záření)
- hydroxilový radikál (nejreaktivnější forma)

Podle MUDr. Syrovátky stojí oxidační stres na prvním místě procesu stárnutí a zakládá tzv. MIA syndrom, který představují :

- M-alnutrice

-I-nflamace - chronický systémový zánět, zřejmě probíhající asymptomaticky, jehož ústředním faktorem je nukleární faktor kappa B,

- A-teroskleróza

MIA syndrom obecně způsobuje snížení rezerv a adaptace každého orgánu.

Tvorba volných radikálů stoupá při imunitních reakcích, vyvolává ji též ionizující záření (zde je nutný průnik do bezprostředního okolí buněk či do nitrobuněčného prostředí). Dále jsou to rovněž látky, znečišťující životní prostředí, špatný způsob stravování a životospráva, nadměrný konzum alkoholu, taktéž vytrvalostní sporty a stárnutí organismu.

Z gerontologického hlediska má největší význam enzymatická katalýza vazeb při oxidativních procesech.

Reaktivní formy kyslíku mají však rovněž svůj pozitivní význam, např. při likvidaci bakterií. Proto je tělo na nich závislé, lépe řečeno potřebuje je i přes jejich potenciální škodlivost. Je třeba si uvědomit důležitost homeostázy v nejširším smyslu tohoto slova a mít na mysli skutečnost, že oxidační stres je výsledkem z v ý š e n é p r o d u k c e ROS, která teprve vede ke ztrátě ochranných antioxidantů.

Ve prospěch uvedené teorie hovoří mnoho nepřímých důkazů, mimo jiné i fakt, že antioxidační látky prodlužují střední délku života. Některé jevy stárnutí však přece jen ani tato teorie vysvětlit nedovede. Přece jen nepostihne rovnováhu destruktivních a regeneračně-reparačních procesů v organismu člověka v celé jeho složitosti.

Přesto je třeba využít všech prostředků, především posilování enzymatické i neenzymatické ochrany organismu, proti následkům volně-radikálových reakcí.

Všechny antioxidanty fungují synergicky.

2) genetické teorie stárnutí

zdůrazňují vliv dědičnosti a poukazují na důsledek změn ve struktuře či funkci nukleových kyselin. Stárnutí vidí jako výsledek průběhu určitého genetického programu a be-rou je jako časově ohraničené.

Dělí se na :

a) t e o r i e m u t a č n í

V průběhu života člověka se v somatických buňkách poruší funkce DNA-polymerázy, dochází rovněž k mutacím mitochondriální DNA a k mutacím chromozomovým. Tyto jevy ve svém důsledku zapříčiňují řadu chorob a podle mnoha autorů též stárnutí organismu.

b) t e o r i e p r o g r a m o v a n é h o s t á r n u t í

Jejich vznik spadá do poloviny 70. let minulého století. Předpokládají geneticky naprogramovanou posloupnost dějů genové exprese. Každé období života jedince je determinováno působením určitého spektra genů , tedy lokálně specifickou syntézou určitého spektra proteinů. Stárnutí je tedy chápáno jako předem daný proces s časovou omezeností funkce jednotlivých genů nebo skupin genů.

Mnohé z genetických teorií se zaměřují na poznatky o vzestupu genové represe s rostoucím věkem a na nálezech neúplné represe genetických vývojových programů, dysdiferenciace a dysregulace sekvenční transkripce.

Na základě studia těchto teorií stárnutí vznikají rovněž teorie, které postulují, že vysoký věk člověka je podmíněn existencí samostatného specifického genu pro dlouhověkost. Dlouhověcí jedinci jsou důležitým a v podstatě jediným modelem fyziologického stáří a zmíněné teorie vznikly právě v rámci jejich zkoumání . Ale experimentálně se zatím spolehlivě existence předpokládaného genu nepotvrdila (Gregor, O., 1990).

Významným mezníkem v teoriích stárnutí se staly

3) p a c e m a k e r o v é t e o r i e ,

kteře vznikly ze snahy vytvořit univerzální teorii tohoto procesu. Předpokládají řízení a kontrolování stárnutí z jednoho centra a hledají řídicí časovací systém (pacemaker) v některém orgánovém systému. Jejich počátek je velmi starý.

Pro existenci tohoto jediného centra hovoří i výsledky analýz gompertzovských zákonitostí a spadá sem hypotéza , na jejímž základě se odvíjejí

t e o r i e ř í z e n í s t á r n u t í e p i f ý z o u

V roce 1987 byla publikována práce Bocka, S., J., o m e l a t o n i n u , což je hormon epifýzy (glandula pinealis), který nejen podle tohoto autora , ale i podle řady dalších, pozitivně ovlivňuje celkový stav organismu a představuje hlavní řídicí agens pro proces stárnutí, tedy jakési biologické hodiny, resp.řídicí časovací systém (pacemacer).

Epifýza, česky šišinka, je endokrinní žláza ve třetí komoře mozkové. Svým tvarem připomíná borovou šištičku a je přímou nervovou cestou spojena s očima. V jejích buňkách (pinealocytech) se tvoří biogenní amin z kyseliny aminotryptofanové ze serotoninu působením enzymu 5-hydroxiindolmethyltransferázy. Skutečnost, že vzniká ze serotoninu a chemicky je podobný kožnímu pigmentu melaninu dala vznik jeho názvu: melatonin. Jeho tvorba je ovlivňována světelnými cykly a je autonomní. Tma ji stimuluje a světlo inhibuje, produkce tedy probíhá v tmavé fázi denního cyklu. Její řízení není dosud s konečnou určitostí objasněno.

Z uvažovaných teorií v tomto směru je nejpravděpodobnější působení suprachiasmatického jádra hypothalamu, jehož nervové spoje končí v epifýze.

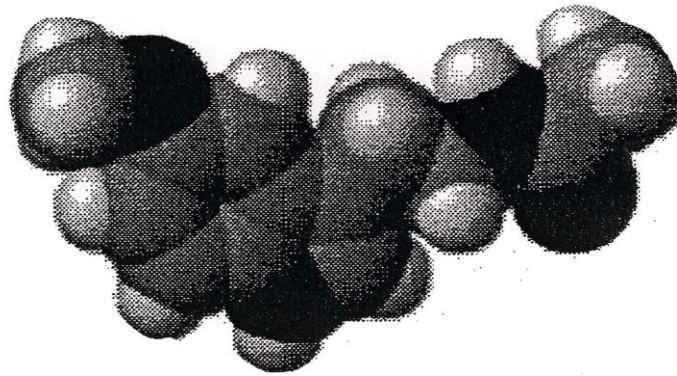
Epifýza nevyrábí melatonin do zásoby, ale přímo ho předává do krevního řečiště. V noci je tedy v těle relativně velké množství melatoninu a když pak světlo v očích ukončí jeho produkci, hladina v krvi a v tkáních téměř okamžitě klesá.

Kromě tvorby melatoninu v pinealocytech je tento produkován rovněž v sítnici a v gastrointestinální sliznici.

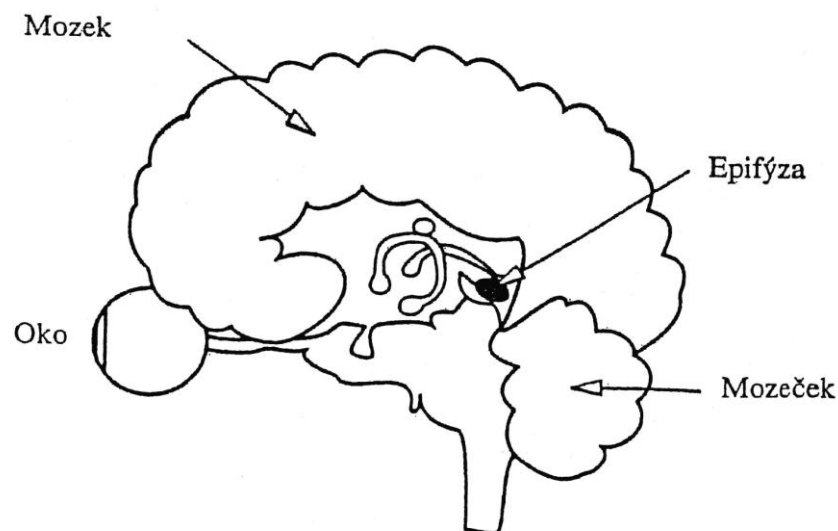
Jak je uvedeno, melatonin produkováný v epifýze tvoří část systému, který reguluje cirkadiánní cyklus a je důležitou součástí endokrinní soustavy, přičemž melatonin vznikající v sítnici a v gastrointestinální sliznici má charakter hormonu parakrinního.

Není bez zajímavosti uvést zde část filozofického názoru Descartesovy školy.

René Descartes (1596-1650) ve svém theistickém učení spatřoval podstatu lidské duše v myšlení. Duše není podle něj prostorová, dělitelná ani zahladitelná, je tedy nesmrtelná. S tělem bezprostředně souvisí jen v jediném bodě v mozku. Tento bod umístil v šišince, jako by předjímal její budoucí důležitost. Takto upravené filozofické jádro jeho učení položilo na dlouhou dobu základy k vysvětlování jevů hmotných a duchovních. Byla na něm postavena křesťanská mravouka a René Descartes se svými spolupracovníky a následovníky byli zařazeni mezi čelné novověké filozofické myslitele.



Obr. č. 1. Schematické znázornění molekuly melatoninu.



Obr. č. 2. Schematické znázornění epifýzy a jejích topických vztahů.

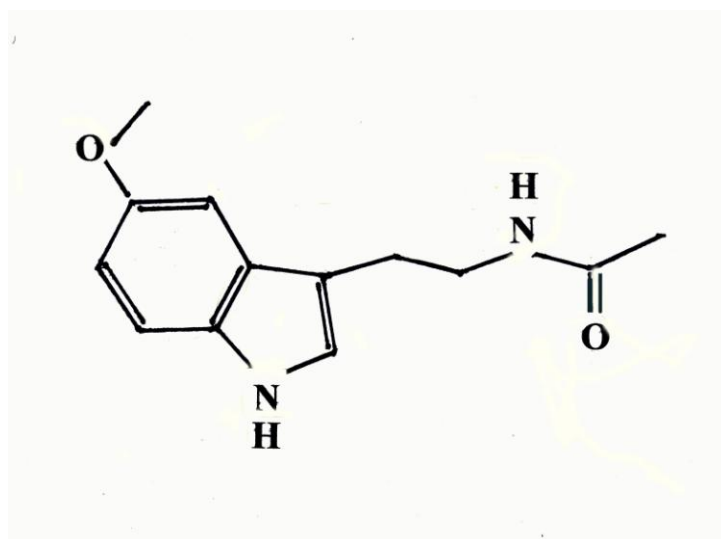
Melatonin chemicky :

5 – metoxi – N – acetyltryptamin

Chemická formule :

C	H	N	O
13	16	2	2

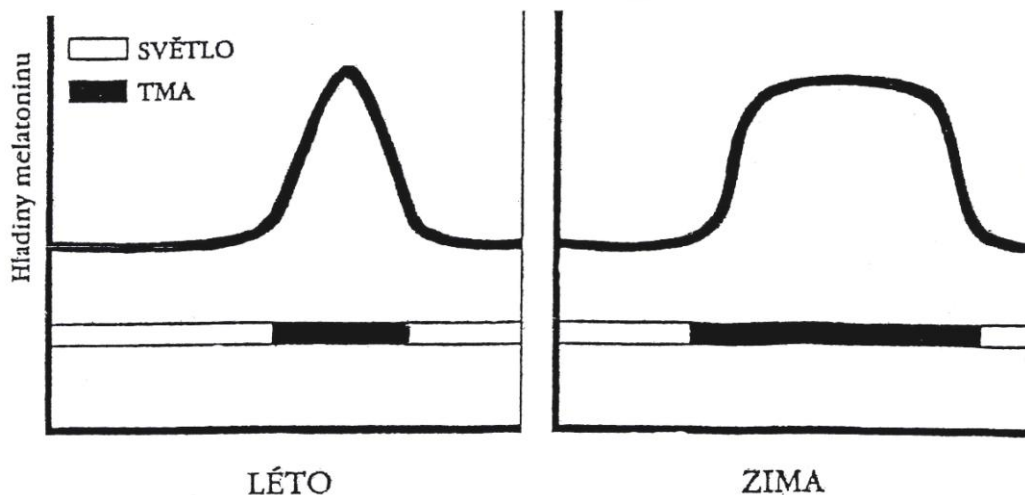
Strukturní vzorec :



Melatonin je silný antioxidant, má lipofilní charakter, díky němuž a své poměrně malé molekule snadno přechází přes buněčné membrány a hematoencefalickou bariéru a může tak předejít poškození DNA. Jeho lipofilita způsobuje snadný a rychlý průnik do nitrobuněčného prostředí i bez pomoci membránových nosičů.

Membránové receptory pro melatonin se nacházejí na povrchu řady buněk

Melatonin lní prakticky u všech skupin obratlovců roli látky, která řídí biorytmy. V endokrinním systému má významnou řídicí funkci, poněvadž působí jako specifický hormon, který řídí tvorbu a uvolňování dalších hormonů. Mimoto působí parakrinně přímo na většinu tkání a buněk v organismu.



Obr. č. 3. Vyobrazení vlivu světla, tmy a ročních období na tvorbu melatoninu.

Melatonin se začíná tvořit po setmění, vrcholu dosahuje uprostřed noci a k ránu se jeho tvorba snižuje. V zimě (prodloužení období tmy) je delší i doba produkce melatoninu.

Cykly denního světla regulují základní biologické rytmy u zvířat i u lidí. Rozdíly hladin melatoninu v organismu v průběhu 24 hodin způsobují uspořádání tělesných funkcí do rytmického synchronizovaného systému. Je tedy hlavním činitelem pro homeostázu organismu.

Podstata vnitřního načasování cyklů není dosud zcela objasněna, ale pravděpodobně spočívá ve fyzikálně-chemických pochodech uvnitř pinealocytů (kalcifikační proces?). Samovolné vnitřní nastavení rytmů je asi 25 hodin a právě synchronizace světelných signálů během dne a noci tvoří cykly, které se za normálních okolností opakují jednou za 24 hodin. (Bock, S.J. et al., 1996)

Vyobrazení, vztahující se k melatoninu, včetně jeho chemického složení, byla vzata z publikace „Zůstaňte mladí s melatoninem“ od výše uvedených autorů.

Melatonin posiluje imunitní systém a stimulaci trofních a regeneračních procesů, působí proti účinkům stresu. Prodlužuje lidský věk, zlepšuje fyziologické paměťové pochody, spánek a jeho kvalitu, uplatňuje se rovněž při poruchách spánku, způsobených rychlým střídáním zemských a časových pásem, protektivně působí na nervové buňky, zlepšuje funkci štítné žlázy a žláz pohlavních, příznivě působí v klimakteriu žen při potížích s tímto obdobím spojených, rovněž u kardiovaskulárních chorob. Kladně ovlivňuje psychiku a má i řadu dalších pozitivních účinků. V lékařství se kromě toho začíná používat při léčbě některých forem rakoviny, u depresí, u otylosti (zde v kombinaci s vápníkem), u některých typů migrén a virových onemocnění, mimo jiné také u HIV positivity.

Zatím u něj nebyl popsán žádný vedlejší či nežádoucí účinek.

Přirozené hladiny melatoninu se s vyšším věkem výrazně snižují a poněvadž tento patří k nejsilnějším antioxidantům, dochází ke snížení schopnosti napravovat v organizmu poškození ,vzniklá převážně oxidací (působením volných radikálů). Předpokládá se tedy, že jeho hladiny určují průběh stárnutí (Bock, S. J., et al., 1996).

Máme tedy známý fakt, že melatonin řídí biorytmy, a to u lidí i u zvířat.

Je nutno si uvědomit, že civilizace má své světlé i stinné stránky. Čím průmyslovější je společnost, tím vyšší je počet „civilizačních nemocí „. Složitá moderní technika , práce na počítačích, směnování, noční televizní programy a jejich sledování včetně jiných vymožeností moderního člověka jsou vlastně narušením přirozeného denního rytmu a chodu našich vnitřních hodin .Rovněž jsou narušeny normální spánkové vzory během ročních období , do kteréžto kategorie patří i hodinové posuny zimního a letního času. S tím souvisí stravování, jeho způsob a obsah, stresové stavy v náročném zaměstnání . Zkracující se vzdálenosti mezi jednotlivými časovými pásmy v moderním světě a různé služební cesty je též možno zařadit mezi tyto negativní vlivy, kterým jsou v průmyslově rozvinutých zemích lidé vystaveni a ovlivňováni. Ovšem civilizační choroby nejsou chorobami z civilizace, nýbrž chorobami z naší neschopnosti uprostřed civilizace žít .

V nejbližší době se na kanadský trh (a brzo jistě i na ostatní trhy) dostane analog melatoninu pod obchodním názvem Agomelatin. Jde o agonistu melatoninových receptorů, který má výrazné anxiolytické a antidepresivní účinky. Mechanismus jeho působení spočívá v úpravě desynchronizace cirkadiánních rytmů, takže kromě fototerapie v léčbě úzkostí a depresí jasným světlem bude nyní dosahováno opětovné synchronizace těchto rytmů též pomocí farmak.

O těchto skutečnostech referoval kanadský profesor Sydney Kennedy na 49. česko-slovenské psychofarmakologické konferenci v lázních Jeseníku v měsíci lednu 2007.

Hovoříme-li o melatoninu , nelze pominout existenci polypeptidů s regulačními účinky na cílové buňky, které mají vliv na jejich přežívání a označují se jako růstové faktory.

R ů s t o v é f a k t o r y (GF – growth factor),

jak již bylo zmíněno, jsou polypeptidy, které působí regulačně na cílové buňky ve smyslu ovlivňování jejich přežívání. Některé z nich působí na určité buňky či jejich skupiny také chemotakticky. Zlepšují též buněčnou trofiku, jejich proliferaci a diferenciaci.

Jsou syntetizovány a secernovány normálními a transformovanými buňkami, možná je též jejich abnormální sekrece normálními buňkami.

Charakterem působení jsou růstové faktory blízké hormonům a jsou součástí endokrinního systému. Jejich společným rysem je receptorová vazba na buněčném povrchu. Podle nálezu této receptorové vazby v určitých tkáních je dána specifická jejich působení.

Působí však rovněž parakrinně nebo autokrinně a některé z nich např. somatomedin C, jinak IGF- 1 (inzulin like growth factor – 1) působí systémově. Kromě toho mají vliv i na syntézu DNA a dělení buněk jako tak zvané competence faktory, které jako první signál umožňují vstup do G1 fáze buněčného cyklu. Jako příklad je uveden destičkový růstový faktor (PDGF – platelet – derived growth factor). Působením druhého signálu tzv. progresion faktorů je iniciována syntéza DNA u buněk, předtím již vystavených vlivu účinku faktorů.

Klasický mechanismus působení, zprostředkovaný c – AMP, nebyl u růstových faktorů prokázán.

Sekrece růstových faktorů byla zaznamenána rovněž u buněk maligních, stejně jako podobnost některých jejich forem s onkogenními produkty.

Regulace vývoje tkáně, spočívající v proliferaci, diferenciaci a přežívání buněk, je funkcí mezi sebou vzájemně propojených aktivátorů a inhibitorů a obojí tuto činnost růstové faktory reprezentují (např. TGF- transformační růstový faktor působí v osteogenezi, chondrogenesi a myogenezi inhibičně).

Byly prokázány příznivé účinky růstových faktorů v imunitních pochodech, zlepšují hojení poranění, příznivě působí na zánětlivé procesy, u Alzheimerovy nemoci, u oftalmických lézí a při stimulaci chemotaxe.

Jednou z významných vlastností růstových faktorů je jejich vztah k procesům stárnutí.

V tomto směru hraje hlavní roli

a) vazba na osu melatonin – růstový hormon

Melatonin v hypothalamu stimuluje ovlivněním metabolismu serotoninu produkci releasing faktoru pro růstový hormon a rovněž stimuluje produkci somatostatinu. Tímto mechanismem je ovlivňována jednak produkce růstového hormonu, jednak následně hladina somatomedinu C.

V konečném výsledku následuje zvýšení anabolických procesů a dalších dějů v organizmu, které se projevují (zatím hypoteticky, ale zřejmě i fakticky) jako zpomalení či reverzace stárnutí.

b) vazba melatoninu na produkci TRH v hypothalamu způsobuje ovlivnění produkce TSH v hypofýze a dále ovlivnění produkce T₃ a T₄ ve štítné žláze. Následné posílení imunitního systému je dalším pochodem, který ovlivňuje stárnutí organismu.

Většina buněk v organizmu má receptory pro somatomedin C, tj. IGF-1 a jeho prostřednictvím se zprostředkovává nepřímé endokrinní působení melatoninu a růstových faktorů na příslušné tkáně a orgány.

Kromě popsaného působení vyvolává somatomedin tvorbu dalších růstových faktorů.

(Ďoubal, S., a kol., 1991,1997)

2.1. Problematika demencí obecně

Zvyšování životního standardu a úrovně zdravotní péče v celém civilizovaném světě spolu se snižováním porodnosti způsobují nárůst osob, které se dožívají vyššího věku. S tímto jevem se zvyšuje i prevalence demencí obecně a rostou požadavky na jejich léčbu.

Vzestup výskytu demencí souvisí úzce s nárůstem aterosklerózy a tato zase narůstá se zvyšujícím se počtem přežívajících starších a starých osob a je hlavní civilizační nemocí ve vyspělých státech.

V Evropském společenství je této problematice dlouhodobě věnována pozornost, mapují se rozdíly v jednotlivých zemích a hledá se vodítko pro společný postup, který by vedl ke zlepšení současného stavu.

Podle výsledků sledování situace v institucionální péči (domovy důchodců, domy s pečovatelskou službou a rovněž některé typy léčeben dlouhodobě nemocných) lze jednotlivé země rozdělit ve vztahu ke stupni péče do tří kategorií.

- 1) Mezi státy s vysokou kvalitou poskytované péče o populaci starší 65 let patří Dánsko, země Beneluxu, Švédsko a Velká Británie. Tyto země rovněž mají propracovaný systém chráněného bydlení.
- 2) Do druhé skupiny náleží Francie, Spolková republika Německo, Irsko a Rakousko.
- 3) Do nejnižší kategorie péče patří Itálie, Řecko, Španělsko a Portugalsko. Teprve dlouho potom následují nově přijaté země.

Nelze ovšem za každou cenu situaci hodnotit jenom podle čísel.

Mnoho vlád (v souladu s vědeckými poznatky) nepovažuje za optimální stav izolace starých lidí v institucích a snaží se, aby starý člověk mohl co nejdéle žít ve svém domově a nebyl vytrhován ze svého prostředí. Toto souvisí s poskytováním kvalitních potřebných služeb a s větší motivací příslušných členů rodiny (Vaňková, H., kol., 2007).

Rovněž je nutno pamatovat na skutečnost, že v zemích s nejnižší kategorií ústavní péče je postarání se o staré lidi tradičně prvořadou úlohou rodiny, nikoliv státu.

Dlouhodobá zdravotní péče v medicíně chronických stavů není vymezena pouze chronicitou choroby, nýbrž její interferencí s nezávislou, samostatnou existencí nemocného, a to ať ve smyslu soběstačnosti nebo závislosti na úkonech, vázaných na zdravotnickou profesi. Do této kategorie patří i skupina nemocných, které nelze pro charakter onemocnění propustit ze zdravotnického zařízení.

Ústavní péče v léčebnách dlouhodobě nemocných má ze zákona zdravotnický charakter a je součástí systému zdravotního pojištění. Avšak sociální složka chronicity chorob starých lidí je velice výrazná a nerozdílně prolíná jejich zdravotními problémy. Obě tyto složky se spolu neustále vzájemně ovlivňují a nelze je od sebe oddělit.

Nejvýznamnějším problémem je rostoucí počet starých osob vyžadujících zdravotní, lépe vyjádřeno sociálně-zdravotní péči. Nové možnosti medicíny ve stáří jsou konfrontovány s celospolečenskými konečnými a omezenými zdroji. Do popředí se dostávají různé formy domácí péče (Munzarová, M., 2002).

Jedním z nejdůležitějších obecně známých faktorů je **demografický vývoj.**

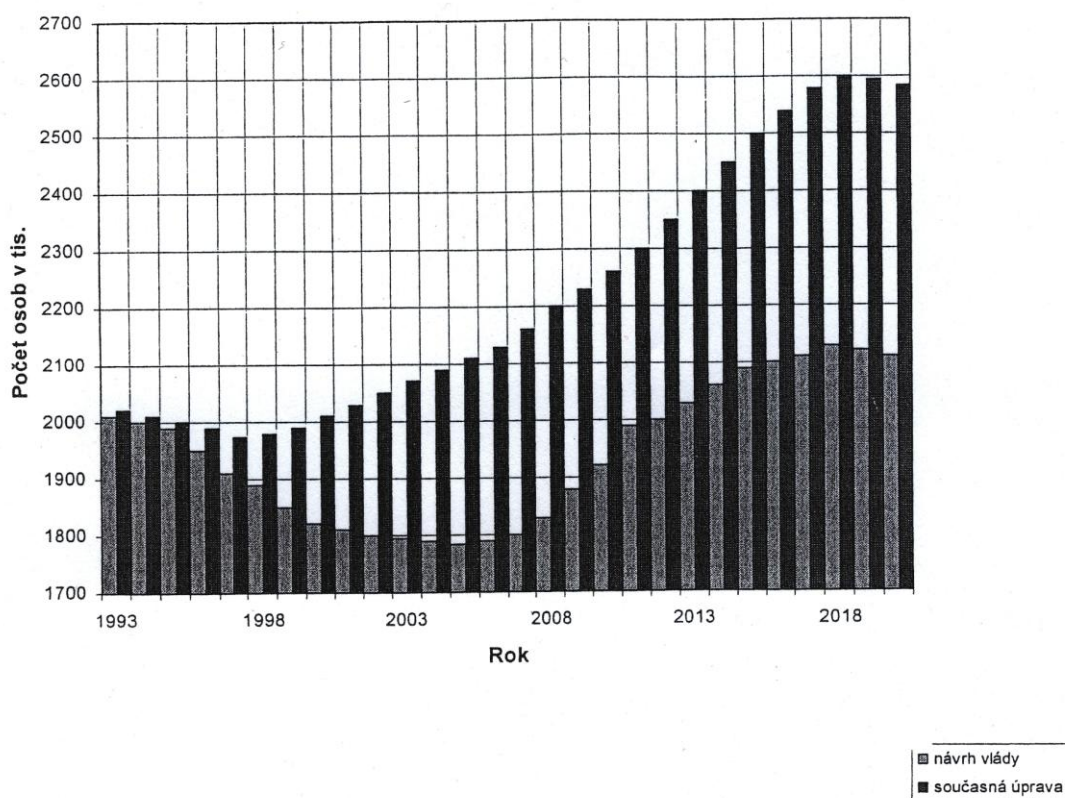
Jak již bylo na začátku této práce uvedeno, pokles porodnosti v rozvinutých zemích s postupným narůstáním stárnoucí populace generují zvýšené požadavky na zdravotnická a sociální zařízení i na ostatní ambulantní služby tohoto typu. Mezi tyto země se řadí i Česká republika .

Opakovaně je nutno zdůraznit, že nárůst starých dementních lidí bude rychlejší než přibývání ostatní populace. S tím souvisí i zvyšování chronické nemocnosti a úmrtnosti.

Demence je vážné postižení mozku a nesmírně záleží na jeho správném chápání, od něhož se bude vyvíjet veškerý další postup.

S ohledem na základní závazek EHS pro zlepšení blahobytu všech Evropanů věříme, že evropská gerontologická politika postupně tyto vysoce naléhavé problémy vyřeší. V roce 1993 byla u nás přijata Evropská charta práv a svobod pro staré občany.

Následující grafy zobrazují prognózu osob s nárokem na důchod a vývoj počtu obyvatelstva České republiky jako celku, osob v předproduktivním, produktivním a postproduktivním věku do roku 2020 (použito údajů Českého statistického úřadu z tiskové konference 1996).

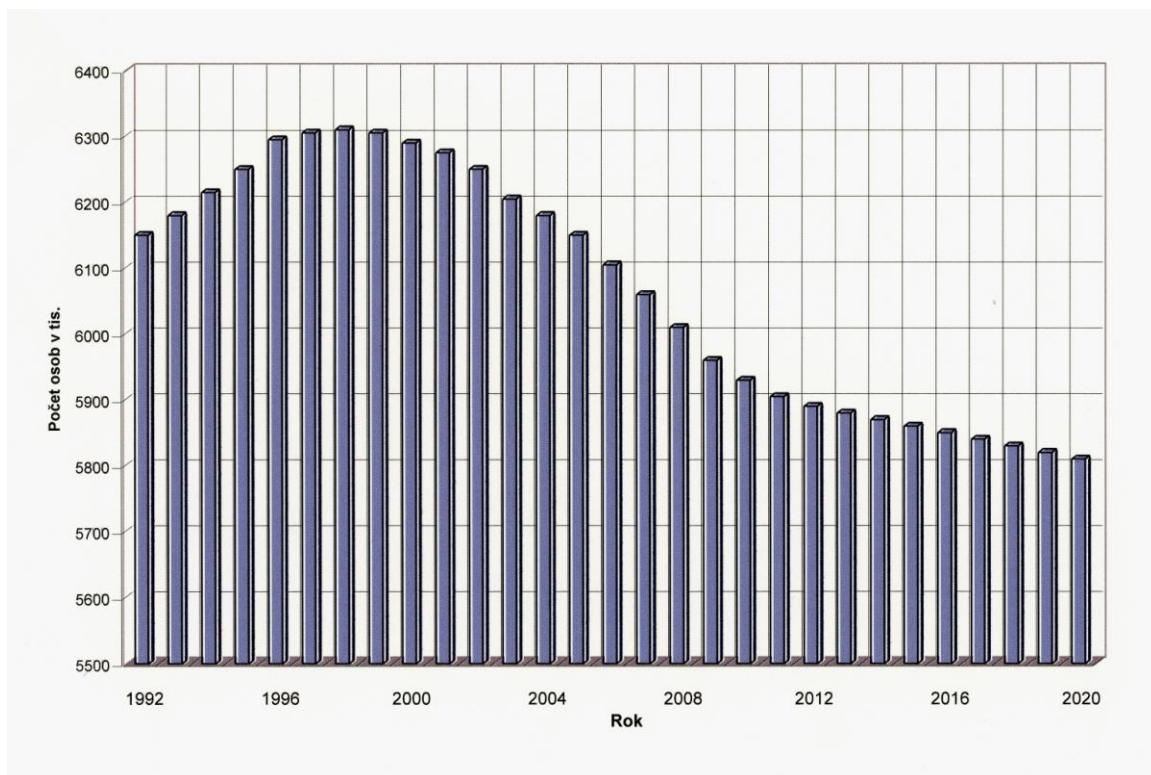


Graf č. 4. **Prognóza počtu osob s nárokem na důchod**

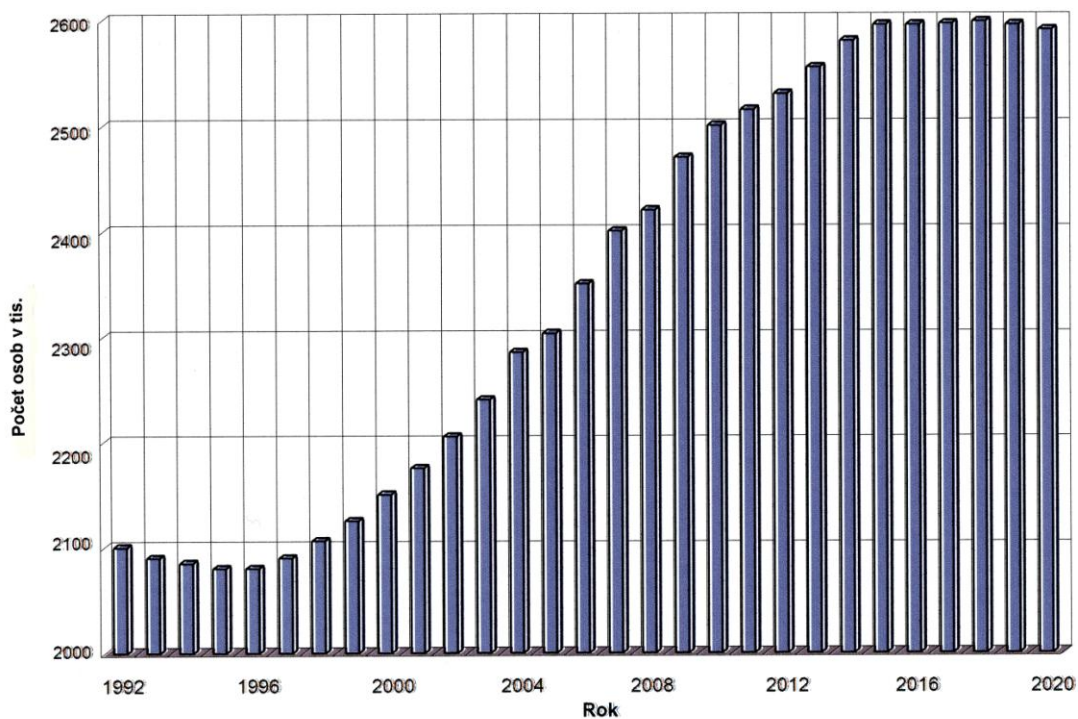
Pokles nárůstu strmosti na vrcholu grafu vyznačuje vliv zvýšení věku občanů na vznik nároku odchodu do důchodu.

Přes přechodné období se postupně chce dojít k věku 65 let u mužů a 60 let u bezdětných žen (předpokládaná hranice 57 let pro ženy s dětmi).

Vývoj počtu obyvatel ČR do roku 2020



Obr. č. 5 Produktivní věk (15 – 54/59 let)



Obr. č. 6 Poproduktivní věk (55/60+ let)

Následující řádky jsem původně neměla v úmyslu do této práce zařadit. Ale po opakovaném zamýšlení se nad širší problematiky demence jsem došla k názoru, že bude vhodné zmínit zde některé pasáže z Maastrichtské dohody ředitelů institucí dlouhodobé péče z 24.září 1993. Staly se součástí Charty práv a svobod seniorů Evropské unie a přihlásila se k nim i Česká republika. Zatím nejsou obecně známy a k jejich dodržování a plnění na četných místech u nás mnoho chybí .

Z Evropské charty práv a svobod starých občanů zde tedy uvádím:

považuje se za zcela samozřejmé, že základní principy zakotvené ve Všeobecné deklaraci lidských práv budou aplikovány bez jakéhokoliv omezení, bez ohledu na mentální stav, zdravotní stav, výši příjmu, sociální postavení či úroveň vzdělání.

Tvůrci této charty věří, že Evropská gerontologická politika společně s politikou jednotlivých států bude vybudována na čtyřech základních myšlenkách, tj.

VYSOKÁ ŽIVOTNÍ ÚROVEŇ

TRVALÁ PROGRESE SLUŽEB

DOSAŽITELNOST PÉČE

PRUŽNOST A PŘIZPŮSOBIVOST FINANCOVÁNÍ

Co se týče hodnoty života, Charta zaručuje v odstavci 2. ochranu samostatnosti každé staré osoby a podporu vyjádřit svůj svobodný názor spolu s poskytnutím podmínek pro vyjádření duševního chápání a svobodu výběru.

Dále v odstavci 4. zaručuje právo na soukromí, které bude respektováno a zabezpečeno. Dovoleny budou pouze velmi limitované zásahy.

V odstavci 5. je zakotveno uznání práva osobního vlastnictví bez ohledu na stav nezpůsobilosti.

Právo rizika možnosti závažných rozhodnutí dle svobodné volby a prožívání zážitků bez ohledu na stav nezpůsobilosti je uznáno v odstavci 6 spolu se zajištěním, aby závislá osoba nebyla nikdy podceňována.

Trvalé přizpůsobení služeb v odstavci 14 zaručuje každé staré osobě, že bude vždy a včas srozumitelně a objektivně informována o dosažitelnosti všech možných služeb jak institucionálních tak mimo instituce. Tyto informace budou vždy jasné, centralizované, koordinované a přístupné.

Ohledně dosažitelnosti pečovatelských možností se v odstavci 18 zaručuje trvalý zájem poskytovat všem seniorům služby a sociální, zdravotnickou a lékařskou péči prostřednictvím kompetentního personálu, vyškoleného pro gerontologické problémy a pro případy nezpůsobilosti.

Odstavec 22 v oblasti pružnosti financování vyjadřuje zájem na tom, aby gerontologické zásady, týkající se kvality služeb, byly nabídnuty celému lidstvu bez jakékoliv diskriminace či zdráhání .

Dále je v odstavci 25 vyjádřeno přání, aby účinným sociálním finančním příspěvkem byla poskytována pomoc všem potřebným bez jakékoliv diskriminace.

V odstavci 28 je vyjádřen trvalý boj institucionálním zásahům a administrativnímu členění, které působí nerovnoměrnost v poskytování péče starým občanům.

Poslední 30. odstavec hovoří o přijetí zodpovědnosti ve věcech gerontologie a o společném úsilí překonávat problémy na cestách, které vedou k obecnému přijetí trvalých hodnot a pokroků evropské gerontologie .

Pro lepší pochopení rozsáhlé problematiky demencí, vázaných především na stáří, zrekapitulujeme si v krátkosti něco z historie.

Názory na nemoc se v průběhu vývoje společnosti dostávaly od předvědeckých pohledů (Hippokratovy představy o nerovnováze čtyř základních tělesných šťáv) až po vědecké modely a přístupy. Snaha po systemizaci a vědeckém pojetí je patrna již koncem 17. století (ucelený koncept německého lékaře Virchowa , který se stal základem moderního medicínského přístupu). Následovaly koncepce anglického lékaře Sydenhama, který na základě vyšetření a rozhovoru s nemocnými hledal společné znaky (symptomy a syndromy), skládající se v jednotlivá onemocnění. Tento biologický respektive bio-medicínský model nevysvětluje ovšem všechna onemocnění. Zákonitě k němu přistupuje psychická a později i sociální složka.

Onemocnění dělíme na akutní a chronická.

Akutní onemocnění charakterizuje náhlé vzplanutí a v příznivém případě i rychlý ústup.

Chronické onemocnění se naopak vyznačuje vleklým, dlouhotrvajícím průběhem a podle své závažnosti ovlivňuje život postiženého dlouhou dobu, často i celoživotně (Peter, J.F., 2007).

Nejvíce chronických onemocnění se váže na starší a starý věk a různá postižení se zde často kombinují.

Smrt je neodvratným koncem každého života, neoddělitelně patří ke zrození a její jistota je stoprocentní. V tradicích, v různých náboženstvích a filosofiích má nejrůznější podobu. Přes její přesnou vědeckou definici zůstává pro svou jedinečnost prakticky pro každého jedince z velké části nezmapovaná. V nejširším sociálním povědomí se pod mnoha vlivy nazírání na ni mění a vyvíjí společně se změnami a vývojem společenského vědomí a myšlení (Haškovcová, H., 1989).

Člověk nežije jako izolovaný jedinec, je vpleten do nejrůznějších sociálních vazeb a záleží tedy na něm a na jeho okolí, jakým způsobem budou změněné životní okolnosti zpracovány. Dobré funkční rodinné zázemí je zde jedním ze základních předpokladů pro příznivý vývoj a zvládnutí jakýchkoliv obtížných situací.

Další důležitý požadavek je otevřenost rodiny i nemocného vůči ostatnímu okolnímu světu. Samozřejmě v mnoha rodinách dochází při péči o svého chronicky nemocného člena k určitému sevření struktury a také k větší vzájemnosti. Je však nutno dbát na to, aby tento stav nepřerostl v nežádoucí izolaci. Právě otevřenost vůči svému okolí umožňuje zvýšenou nabídku adaptivních přístupů. Ani spoléhání se na tradici samo o sobě není a nemůže být za všech okolností užitečné, poněvadž omezuje a brání možnostem a přístupům k novým řešením. Ty jsou však potřebné, poněvadž řada věcí je jiná než před onemocněním. Umění přistoupit na žádoucí změny musí být samozřejmou skutečností. Tvrdošíjně lpění na izolaci, případně na pouhé čerpání z tradice je neefektivní a není v zájmu nemocného (Honzák, R., 1990).

I pečující členové rodiny trpí velkou zátěží a je nutno, aby ji unesli bez ohrožení. Dříve se tato skutečnost opomíjela a teprve v posledních letech je této problematice věnována větší pozornost (Holmerová, I., 2003). Je nutno mít na paměti i ekonomická hlediska, poněvadž péče v domácím prostředí zůstane vždy pro postiženého nejvýhodnější a nemůže ji nahradit sebelepší péče ústavní. Dále je skutečností, že i ta nejlepší domácí péče bude vždy levnější než institucionální.

2.2. DEMENCE S PŘEVAHOU VASKULÁRNÍ SYMPTOMATIKY

Nelze hovořit o vaskulární demenci, aniž by byly alespoň částečně uvedeny děje, které k ní vedou. Na prvním místě je to

A T E R O S K L E R Ó Z A

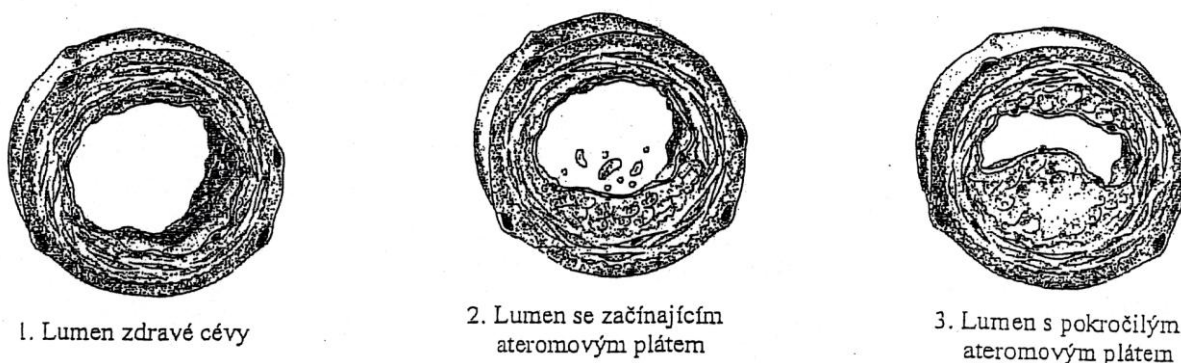
Jedná se o poškození vnitřní výstelky cév, tj. endotelu, které je hlavní příčinou vzniku aterosklerózy. Právě toto poškození a jeho komplikace stojí na počátku významné invalidizace naší populace a vede k největšímu množství úmrtí.

Čistě potenciálně hypoteticky je možno v této souvislosti uvažovat o souvztažnosti procesů, které popisuje teorie příčných vazeb. Právě tvorba příčných vazeb vede u pojivových bílkovin k poškození jejich mechanických vlastností a u DNA ke zpomalení až ztrátám informační kapacity.

Samozřejmě tato teorie nevysvětluje širší celé závažné problematiky a podle mého názoru jsou výše uvedené děje podřízeny vedoucímu časovému systému při geneticky naprogramovaném procesu stárnutí organismu.

Etiopatogeneze aterosklerózy je tedy obecně multifaktoriální a oprávněně se předpokládá součinnost mnoha rizikových faktorů a mechanismů.

Jde o arteriopatii, která postihuje tepny velkého a středního průměru, většinou muskulárního typu a projevuje se postupným zužováním až úplným uzávěrem jejich průsvitu

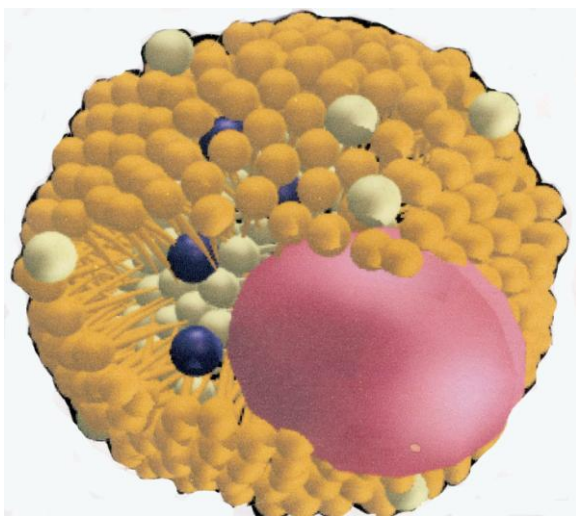


Obr. č.7. Lumen zdravé cévy a jeho zužování nárůstem aterosklerotického plátu.

Ateroskleróza tedy postihuje predilekčně koronární a femorální tepny, tepny dolních končetin a tepny mozkové, méně mezenteriální a jiné.)

Jak je již uvedeno, v celém procesu hrají hlavní úlohu morfologické a funkční vlastnosti *endotelu*. Výstelka cévní tj. endotel je důležitý autokrinní a parakrinní orgán, který reguluje a ovlivňuje všechny složky buněčné homeostázy, tvoří styčnou stěnu mezi cirkulující krví a tkání. Buňky endotelu mají schopnost měnit během několika minut svoji architekturu a hlavní oblastí jejich působení je mikrocirkulace. Za normálních okolností má endoteliální povrch antitrombotické vlastnosti, proto, že jsou na něm navázány přirozené inhibitory koagulace. Při narušení této rovnováhy dochází k *akumulaci lipidů* v cévní stěně (infiltrace na podněty humorální i mechanické) a vzniká takzvaná *endoteliální dysfunkce*, kdy nastává celý komplex změn. Aterosklerotický proces byl předmětem odborného výzkumu již v padesátých letech 19. století a počátkem 20. století jsou zaznamenány příčinné vlivy dyslipidémie na vznik aterosklerotických lézí (Mészáros, V., 1996)

Při vzniku endoteliální dysfunkce je tedy spuštěn mechanismus komplexu změn, kdy nejprve vzniká vasokonstrikce a hromadění buněčných elementů v intimě tepen (neutrofilů, monocytů, makrofágů i trombocytů produkují při vstupu do intimy endotelu růstové faktory), pak *proliferace* hladkých svalů pojiva s hyperprodukcí kolagenu, elastinu a proteoglykanu. Generují se *kyslíkové radikály* a lipoproteiny se dále modifikují (pravděpodobně pohlčováním změněných VLDL a LDL makrofágy) přes infiltraci cévní stěny za vzniku metaloproteinázy a pěnových buněk . Vznik těchto buněk z monocytů je způsoben pravděpodobně receptory zprostředkovanou endocytózou nebo makropinocytózou lipoproteinových částic. Předpokládá se, že klíčovým receptorem v tomto procesu je specifický receptor pro oxidovaný LDL - cholesterol (receptor CD 36).



LDL částice jsou složeny z jádra, které obsahuje esterifikovaný cholesterol s triglyceroly a polarizovaného stabilizujícího obalu (obsahuje cholesterol, fosfo-lipidy, specifické apoproteiny - apo.

Z nich je nejdůležitější apo B-100, tvořící až 70% bílkovinného podílu částice).

Obr. č. 8. Zobrazení struktury LDL částice

Do této kapitoly patří vznik mozkových příhod, ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin a v širších souvislostech dyslipidémie, dyslipoproteinémie, poruchy inzulinové rezistence, obezita, hypertenze, trombogenicita (poruchy fibrinolýzy, trombofilie), oxidační poškození (zvýšená lipoperoxidace) a taktéž polycystický ovariální syndrom (Podivínský, J., a kol., 2006).

Za rizikový faktor vzniku aterosklerózy je považována rovněž menopauza, stejně tak léčba steroidními kontraceptivy, kouření cigaret a ložiskové infekce v dutině ústní, záněty obecně, infekce kmenem *Helicobacter pylori*, určitým typem Chlamydií či Cytomegaloviry, genetické predispozice (rodinná anamnéza předčasné aterosklerózy), nadměrný konzum alkoholu, mužské pohlaví (muži jsou 2 až 3 krát rizikovější), pití velkého množství kávy, dietní zvyklosti, kromě genetických vlivů také nízká porodní hmotnost, nekojení nebo nedostatečné kojení, rovněž však není výhodné ani kojení prolongované. Patří sem i sedavý způsob života s nedostatkem pohybu, diabetes melitus, hyperinzulinémie, metabolický syndrom, syndrom deficitu růstového hormonu získaný v dospělosti a vyšší (muži nad 45 let, ženy nad 55 let) a vysoký věk. Též existuje přímá korelace mezi deficitem vitamínu B6 a vznikem ischemické choroby srdeční.

Podobně bylo prokázáno, že polymorfismus genu pro ACE (acetylcholinestráza) je spojen s vyšším rizikem vzniku předčasné aterosklerózy. Výskyt rizikového dominantně dědičného ACE genotypu je vyšší u osob s familiární hypercholesterolémií.

Rovněž polymorfismus genu pro paraoxonázu vede k vyššímu riziku vzniku ischemické choroby srdeční i ischemické cévní mozkové příhody.

Řada autorů považuje za nezávislý aterogenní rizikový faktor též hyperhomocysteinémii ve vztahu ke kardiovaskulárnímu aparátu.

Se vznikem předčasné aterosklerózy je taktéž spojena vyšší exprese genů pro ferritin, angiotenzin a fibrinogen (Vernon, M.W. et al., 1991).

Ruku v ruce s popsányi ději jdou snížená antioxidační kapacita organismu (prohlubuje se s věkem), poruchy koagulace, fibrinolýzy a agregace trombocytů

Při kombinaci dvou či více rizikových faktorů se riziko nesčítá, ale několikanásobně zvyšuje.

Na sympóziu v r. 2006 v Hradci Králové o nejčastějších onemocněních ve stáří bylo prezentováno sledování studie o riziku aterosklerózy ve vyšších věkových kategoriích (Hlúbik , Skřítecká). Podle závěru bylo zjištěno, že chování a životní styl sledovaného vzorku populace (průměrný věk okolo 60 let) v České republice neodpovídá ve vysokém procentu doporučením a obecně platným zásadám zdravého životního stylu. Prevalence nadváhy, obezity a těmito související rizikové faktory kopírují výskyt v běžné mladší populaci . V závislosti na věku sledovaných osob bylo zaznamenáno stoupající riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění.

Nutno poznamenat , že rizikovost vysokého věku ve vztahu ke komplikacím aterosklerózy je stále předmětem odborných diskuzí.

Jde totiž o to, že dlouhověcí jedinci, kteří se dožívají vysokého věku mají často vysoké hodnoty HDL cholesterolu a genotyp ApoE-4/E-3 s většími partikulami LDL a s jeho nižšími hodnotami, což se nazývá „ longevity syndrom“.

V aterosklerotických plátech, které jsou tvořeny pěnovými buňkami dochází k apoptóze (řízené buněčné smrti) a k dalším změnám, jež vedou k progresi aterosklerózy a k jejím komplikacím.

V pokračujícím komplexu změn dále dochází k adhezi trombocytů, čímž nastává nastartování a odkrytí trombogenních struktur, jako je kolagen, fibronektin, laminin, vitronektin nebo trombospondin. Adhezi zprostředkuje zejména glykoprotein 1b. Uvolněním koagulačních faktorů je pak spuštěna koagulační kaskáda. Aktivované destičky mohou uvolňováním růstových faktorů, především TGF beta (transformující růstový faktor beta) nebo nízkomolekulárními působky, jako je serotonin, alterovat funkce myocytů.

Popsaná adheze destiček je tedy prvním krokem celého procesu vzniku arteriálního trombu. Trombocyty (krevní destičky) uvolní důležité látky, jako tromboxan A₂, ADP a trombin. Jejich produkce a uvolňování do okolí jsou schopny také buňky endotelu či hladké svalové buňky.

Následuje aktivace GPIIb/IIIa receptorů, na niž navazuje agregace dalších destiček a celý proces trombogeneze pokračuje.

Mnoho takto vzniklých trombů je rozloženo lokální fybrinolýzou s následnou resorpcí a proces odezní, aniž se klinicky manifestoval.

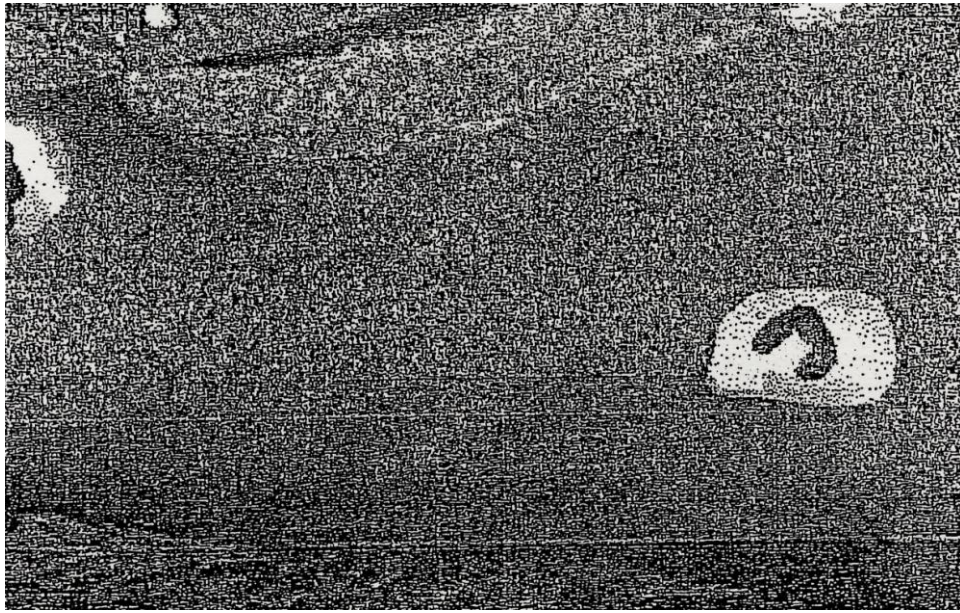
Vzhledem ke skutečnosti, že hemodynamika nehraje v popsáných případech postižení tepen významnou roli, je postulováno, že v procesu aterogeneze sehrávají zásadní úlohu morfologické a funkční vlastnosti endotelu, jak již bylo uvedeno.

Většina koronárních i ischemických mozkových příhod vzniká z aterosklerotických excentrických lézí s minimálními změnami – jde o tzv. vulnerabilní, hemodynamicky nevýznamné pláty neboli plaky. Tyto léze charakterizuje zvýšený počet zánětlivých buněk (např. makrofágů a T-lymfocytů), zrnění lipidů, proliferace hladkých svalových buněk a kolagenových vláken. Dále je takový erozivní plát avaskulární a má minimální buněčný obsah včetně buněk endotelu.

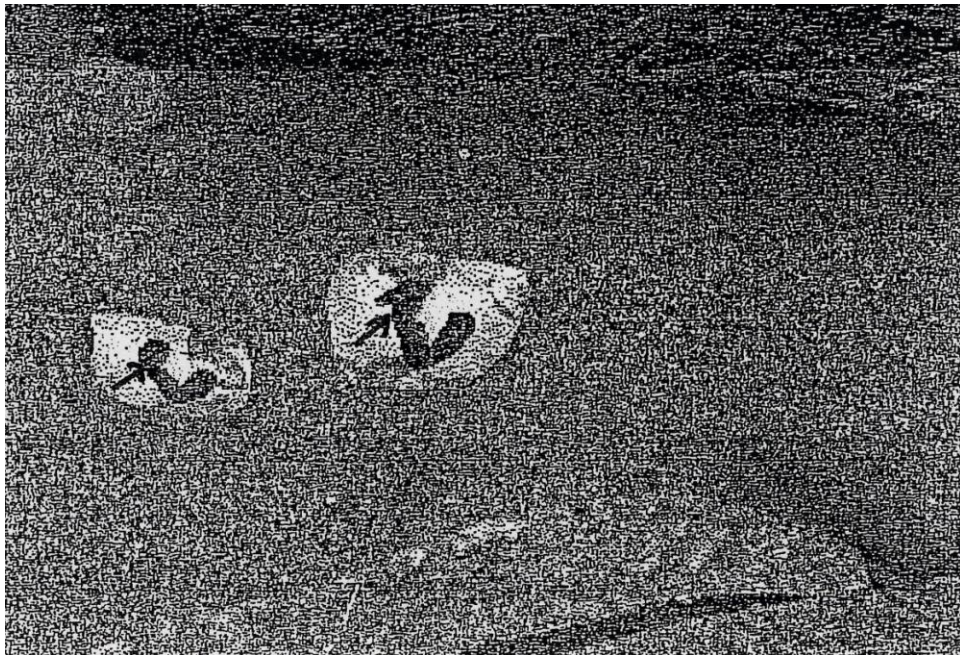
V aterosklerotických plátech uvolňují makrofágy proteolytické enzymy, tzv. metaloproteinázy (elastázy, kolagenózy, gelatinázy, stromelyzín), které narušují fibrozní kryt plátu a urychlují degradaci kolagenu. Metaloproteinázy jsou za normálních poměrů inhibovány TIMP (tkáňové inhibitory metaloproteináz). Ale u pacientů s aterosklerózou je vyšší produkce některých cytokinů a tyto zvyšují expresi metaloproteináz v buňkách hladkého cévního svalstva a v makrofágách, čímž přispívají k narušení plátu. Mimoto některé metaloproteinázy přeměňují plasminogen na angiostatin, který je inhibitor angiogeneze. Proto je erozivní plát typický svou avaskularizací (viz výše), což zvyšuje jeho nestabilitu.

Plaky v aortálním oblouku a ve vzestupné aortě mohou způsobovat embolicky podmíněné mozkové infarkty a jsou důsledkem těžké aterosklerózy. Studie ukázaly, že představují velké riziko vzniku mozkových infarktů, zejména jsou-li silnější než 4 - 5 mm.

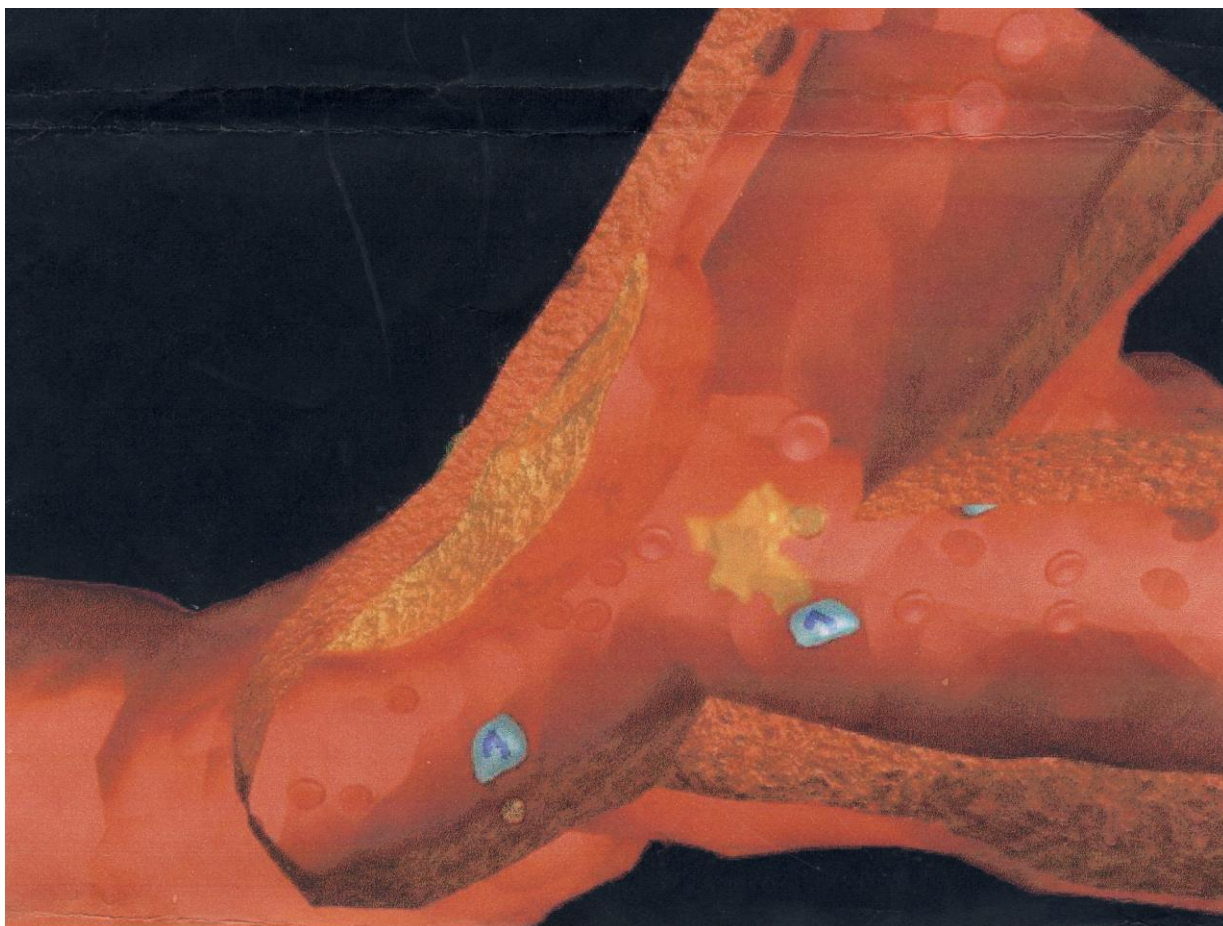
Mimobuněčnou hmotu plátu odbourávají také makrofágy fagocytózou.



Obr. č. 9a) **Adheze trombocytů na porušený povrch aterosklerotického plátu**
(iniciace trombogeneze – 1. fáze)



Obr. č. 9b) **Adheze trombocytů na porušený povrch aterosklerotického plátu**
(iniciace trombogeneze – 2. fáze)



Obr. č. 10. **Rozvětvení arteria carotis interna s ateromovým plátem.**

(odstupující ramus interventricularis anterior a ramus circumflexus arteriae carotis internae)

K vyobrazením č. 7. až 10. byly použity studijní materiály Slovakofarmy (2001) o účincích Agapurinu.

V časných stádiích aterosklerózy cytoadhezivní molekuly zprostředkují průnik aktivovaných monocytů do měkkého ateromatózního plátu. Předpokládá se tedy, že tyto cytoadhezivní molekuly jsou jedním z prvních impulzů procesu , který vede k ruptuře plátu.

Průnik aktivovaných monocytů do ateromatózního plátu tento naruší a později dochází k jeho ruptuře, což podle lokalizace u pacienta vyvolává ischemickou příhodu.

K ruptuře plátu dochází nejčastěji v místech spojení normální stěny tepny a plátu, kde je největší infiltrace.

Za přítomnosti aktivních makrofágů, které mimo jiné produkují prokoagulačně působící tkáňový faktor, inhibitoru aktivátoru plasminogenu, apolipoproteinů (apo A i apo B), katecholaminů, trombinu, ateromatózních lipidových hmot plátu a ADP dochází na postiženém místě ke spojení ruptury plátu se vznikem trombu (trombotická fáze).

Přitom dojde ke kontrakci destiček mobilizací vápníkových kanálů trombocytů a k uvolňování obsahu jejich granul (serotonin, tromboxan A₂), který podporuje další agregaci destiček a vazokonstrikci. Dále je aktivována destičková proteinkináza C a zvyšuje se expozice fibrinogenových, integrinových i neintegrinových receptorů. Destičky adherují k tromboaktivním substrátům (např. ke kolagenním vláknům, fibronektinu, vitronektinu, atd.) a dochází k aktivaci celé koagulační kaskády se vznikem bílého a později červeného trombu.

Trombus je zprvu umístěn intramurálně a vyplňuje pouze prasklou část aterosklerotického plátu.

V pozdějším stádiu rozhoduje o jeho případné intraluminární proliferaci poměr mezi spontánními protrombotickými a trombolytickými procesy.

Aterosklerotické pláty stabilizuje především léčba hypolipidemiky, která snižuje počet makrofágů, lipidových depozit a zvyšuje množství kolagenu a hladkých svalových buněk. Rovněž snižuje neovaskularizace a kalcifikace v cévní intimě.

Jak jsme již sdělili v předchozí části této práce, endotel jako aktivní orgánový systém zabezpečuje rovnováhu mezi stimulací a inhibicí růstu cév, mezi jejich vasokonstrikcí a vasodilatací, rozhoduje o adhezi krevních elementů, podílí se na metabolismu lipoproteinů a zásadně ovlivňuje procesy hemostázy. Na povrchu buněk endotelu jsou exprimovány molekuly, které mají funkci receptorů, uvolňují vasoaktivní látky (NO, endotelin, prostacyklin), regulují aktivitu trombocytů a tvoří prokoagulační a antikoagulační faktory.

Mimoto má endotel rovněž významnou účast v metastazování solidních nádorů. Některé látky produkované endotelem jsou tvořeny stále, jiné až po jeho stimulaci a další mají sekreci kombinovanou. Určité látky se tvoří také do zásobních granul a odtud jsou potom uvolňovány.

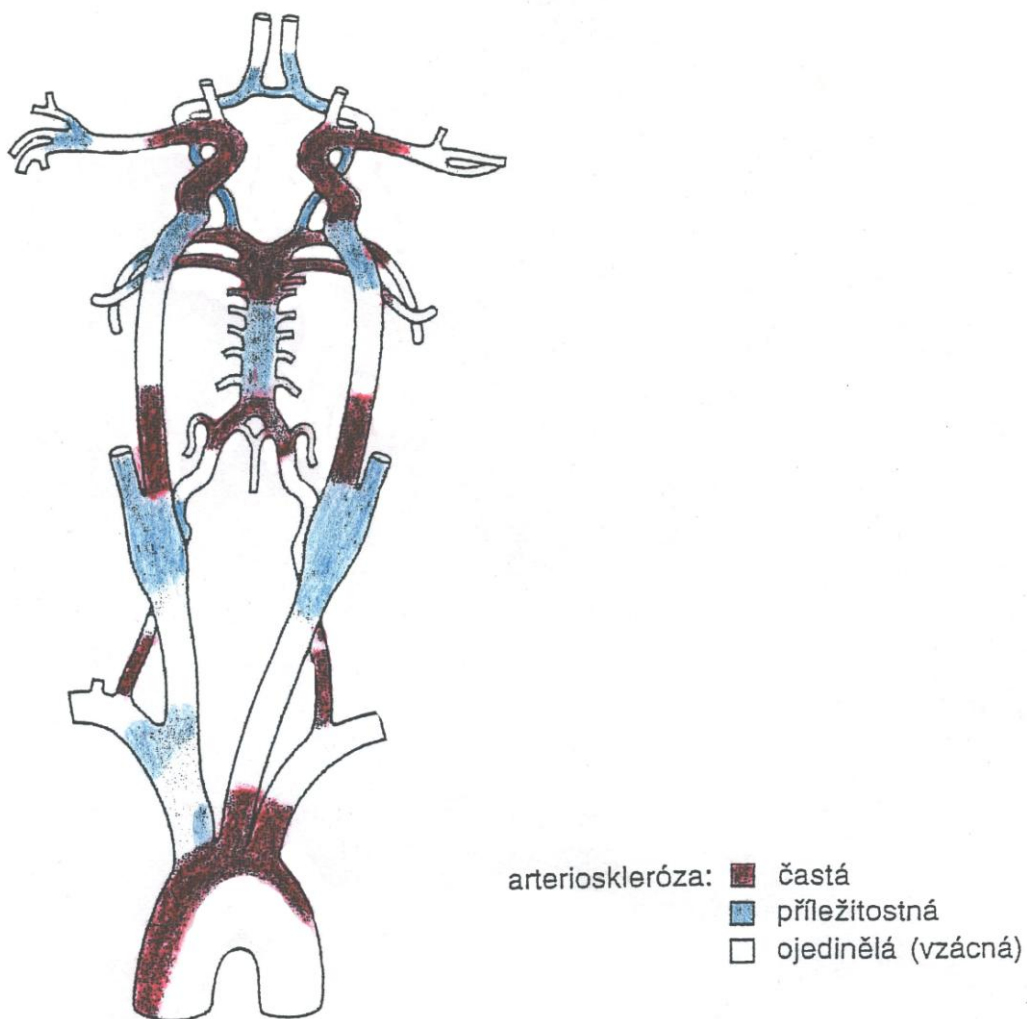
Prokoagulační účinek vzniká iritací endotelu, který má jinak normálně antitrombotické vlastnosti (jak již bylo popsáno).

Klinické projevy aterosklerózy závisí na její lokalizaci. Z nejčastějších oblastí postižení jsou to:

ateroskleróza věnčitých tepen - způsobuje vznik ischemické choroby srdeční s anginou pectoris nebo bez ní a případný infarkt myokardu

ateroskleróza tepen dolních končetin - klinicky se projevuje vznikem ischemické choroby dolních končetin s intermitentními klaudikacemi event. s gangrénou

ateroskleróza tepen, které zásobují centrální nervový systém je příčinou cévních mozkových příhod a vaskulární demence, na kterou je zaměřena tato práce.



Obr. č. 11. Lokalizace arteriosklerózy na mozkových cévách.

Na tomto místě nutno ještě zmínit údaje o tom, co rozumíme pod pojmem

steal syndrom (fenomén) neboli zlodějský příznak či fenomén okradení.

Tímto označením se rozumí skutečnost, že v akutně postiženém tkáňovém okrsku dochází k paralýze arterií. Působením podaného vazodilatancia se pak rozšíří toliko artérie v okolní nepostižené oblasti a z postižené oblasti se krev odčerpá ještě více. Takto je paradoxně postižený úsek tkáně nakonec více ochuzen o přísun krve .

Známý je

subklavický steal syndrom,

který bývá zpravidla výrazem postupující aterosklerózy. V důsledku stenózy nebo uzávěru podklíčkové tepny dochází ve vertebrální arterii k obrácení toku krve, aby tento zůstal zachován v paži. Za tímto účelem se krev odčerpá, tedy ukradne z druhostranné vertebrální tepny, případně z tepny bazilární.

Příznaky se vyznačují buď slabostí, bolestí nebo poruchami hmatu při používání paže nebo vertebrobazilárními příznaky, nejčastěji tranzitorní povahy. Charakterizují je záchvaty závratí, dvojité vidění, zhoršení zraku nebo nejistota při chůzi.

Rozsah neurologických příznaků vždy dalekosáhle závisí na kapacitě kolaterál v circulus arteriosus Willisii.

Většinou vznikají spontánně a trvají krátce. Mohou být též vyvolány prací s používáním paže. Ve většině případů však bývají náhodným klinickým nebo ultrasonografickým nálezem, výjimečně se indikuje arteriografické vyšetření.

Kromě arteriosklerotické etiologie existují i jiné nearteriosklerotické příčiny tohoto jevu. Jsou to arteriitidy (velkobuněčná arteriitis, Takayasuův syndrom) nebo mechanické příčiny, které mohou vést k disekcím s následnou sekundární trombotizací. Mechanické příčiny se relativně často vyskytují u hráčů košíkové.

K příčinám, uvedeným v předchozím textu, přistupují rovněž anatomické poměry (vpravo odstupuje z aortálního oblouku arteria anonyma a z ní arteria subclavia a arteria carotis communis, vlevo pak z aortálního oblouku odstupuje arteria carotis communis, která se dále větví na arteria carotis interna a arteria carotis externa, kousek za ní odstupuje arteria subclavia a hned pak se aortální oblouk stáčí dolů, nato z obou subclavických arterií vycházejí vertebrální arterie; zúžení se většinou nachází na levé subclavické arterii v místě, kde vychází arteria vertebralis) vysvětlují, proč se subklavický steal syndrom vyskytuje nejčastěji vlevo a vpravo je vzácný.

K obdobnému úkazu dochází rovněž při

ischemické chorobě srdeční,

kdy nabývá na důležitosti u srdečního selhání. Nevhodnou medikací (na příklad. dipiridamol) zde dochází k ještě větší redistribuci krve mimo ischemickou oblast, pochopitelně se všemi klinickými důsledky pro pacienta (Beucklearová, O., 2005).

S popsáním fenoménem se můžeme také setkat

u hemodialyzovaných nemocných po založení arteriovenozní fistule,

u diabetické nohy (dochází k poruše mikrocirkulace ve smyslu sníženého průtoku kapilárním řečištěm kůže a krev nateče arteriovenosními spojkami do hlubších kožních partií)

(Špác, J., 2006)

nebo v aortoiliakálních spojkách, kde zapříčiňuje bolesti břicha.

Tentýž jev může nastat

v akutně postiženém okrsku mozkové tkáně nedokrevností (při ischemické cévní mozkové příhodě).

I zde dojde k paralýze arterií a působením vazodilatancia je pak tato oblast, tedy postižené ložisko, ještě dále o prokrvení ochuzována odčerpáním krve zdravou tkání. Jde pochopitelně o jev nežádoucí, který zákonitě ještě zhoršuje celkový stav postižené osoby. Pro tento úkaz, někdy v medicíně označovaný jako tzv. „negativní steal fenomén“ jsou při hemorhagických inzultech vazodilatancia kontraindikována.

V průmyslově vyspělých zemích probíhá v současnosti epidemie závažné **metabolické dyshomeostázy**,

která je charakterizována zvýšením morbidity a mortality v důsledku komplikací aterosklerózy (Stejskal, D., 1999). Mezi ně patří též cévní mozkové příhody, které představují základní příčinu vaskulárních forem demence, respektive demencí s klinickou převahou vaskulární symptomatiky .

Primární a sekundární prevence tohoto onemocnění je nesmírně důležitá a patří k ní především ovlivnění dyslipidémie.

Na tuto skutečnost nutno myslet při hledání vhodné doby k zahájení farmakologické léčby, kdy třeba dlouhodobá bezpříznakovost zvýšených hladin lipidů brání jejich včasnému odhalení (Widimský, J., a kol., 2004).

Do popředí vystupuje důležitost mezioborové medicínské spolupráce . Je samozřejmé brát v úvahu i ostatní rizikové faktory aterosklerózy a působit proti nim podle všech dostupných možností a aktuálních medicínských znalostí (Topinková, E., 2001).

Před rozhodnutím o léčbě stanovíme přítomnost a počet rizikových faktorů aterosklerózy a priority v prevenci ischemické choroby srdeční. Vycházíme z doporučení České společnosti pro aterosklerózu tj. hodnotíme poruchy lipidového metabolismu, dále podle kritérií Evropské společnosti pro aterosklerózu, rovněž používáme dělení dle lipidů a lipoproteinů a také klasifikaci genetickou. Od dělení dle Fredricksona se upouští.

Vždy musíme postupovat individuálně.

Sekundární dyslipidémie vznikají jako důsledek základního onemocnění a vedou ke stejným komplikacím jako dyslipidémie primární. Představují asi 40 procent všech dyslipidemií, dle některých autorů méně. Přítomnost dalšího onemocnění nemusí vždy svědčit pro sekundární původ, ale může jít pouze o náhodnou koincidenci .

Léčení druhotných poruch lipoproteinového metabolismu spočívá především v terapii primárního onemocnění (Češka, R., 2006).

Rovněž často není doceněn genetický faktor a je třeba ho mít na mysli.

Než se dostaneme k vlastnímu tématu vaskulární demence, zmiňuji ještě jednu obecnou charakteristiku demence jako takové.

Jde o závažné onemocnění mozku, vyvolávající kognitivní změny a poruchy chování, které jsou způsobeny změněným vnímáním a obsahem myšlení.

Choroba ve svých důsledcích znemožňuje postiženým žít samostatný a nezávislý život.

Jak je uvedeno na začátku této práce, demence představují z ekonomického hlediska velké náklady a u obojího ruku v ruce, tj. jak u demencí, tak u nákladů je zaznamenáván neustálý nárůst.

Kognitivní poruchy a demence jsou tedy závažným celospolečenským problémem, který se stále rozšiřuje s prodlužováním střední délky života. Tvoří heterogenní skupinu, která je zapříčiněna řadou onemocnění. V klinickém obraze jsou kognitivní dysfunkce různého rozsahu a stupně (od lehké až po velmi těžkou), lišící se rychlostí progresu a prognostickou závažností. Mají však jeden **společný rys : nesprávná a nedostatečná diagnóza.**

Tento fakt se týká jak počínajících demencí, tak i značně pokročilých fází onemocnění, časté jsou i záměny deliria s demencí nebo nesprávné rozpoznání či nerozpoznání nežádoucích účinků léků. Informace o přítomnosti kognitivní poruchy v dokumentaci vyšetřovaných osob z pravidla chybí a diagnostické rozpaky se nejčastěji skrývají pod diagnózou arteriosclerosis universalis praecipue cerebri nebo insuficiencia cerebri. Naopak poměrně častou chybou jsou nesprávné diagnózy demence u jiných somatických onemocnění a není nasazena včas kauzální léčba. K tomu navíc přistupuje z minulosti dosud přetrvávající terapeutický nihilismus, stále akceptovaný velkou částí zdravotnické i patientské veřejnosti.

V posledních letech se však v tomto směru přece jen pokročilo kupředu. Do klinické praxe se dostal sedmiminutový screeningový test, na základě kterého lze vyšetřované zařadit do jedné ze tří skupin :

1. skupina s vysokou pravděpodobností demence
2. skupina bez demence
3. skupina s nejednoznačným nálezem

Nemocní zařazení do skupiny číslo 3 mají být dispenzarizováni a v odstupu několika měsíců opakovaně kontrolně vyšetřeni (Topinková, E., 1999).

Test je vhodný v ambulantní praxi praktických lékařů i specialistů při vyšetřování neselektované populace.

Při diagnostických rozpacích je vhodná konzultace geriatra (Holmerová, I., 2002).

*. . . sedím sám mezi stíny svých
mlčících myšlenek a vyslovuji
tvé jméno beze slov a bez účelu...
(z. veršů Rabíndranátha Thákura)*

Tato práce se věnuje demenci s klinickou převahou vaskulární symptomatiky, která po Alzheimerově demenci figuruje na druhém místě / 15 - 30 procent / v celkovém výskytu všech typů demencí.

Většinou vzniká v 7. -8. deceniu, její incidence a prevalence prudce roste s věkem , přičemž postižení jsou více muži než ženy .

Prevalence vaskulární demence na základě longitudinální studie starších osob (tzv. Kungsholmen projekt) vzrůstá v rozmezí 75-90-ti let u mužů z 1,5 do 11,1 procenta, u žen z 1,3 do 7,7 procenta.

Incidence u mužů stoupá z 3,1 na 12,5 procenta, u žen z 2,4 na 4,5 procenta.

Některé studie prováděné v USA i v Evropě počátkem devadesátých let odhadují, že u pacientů starších šedesáti let po cévní mozkové příhodě je výskyt demence vyšší než 26 procent, přičemž až u 62 procent z nich jde o přímý následek iktu (Román, G.,C. et al., 1993).

S ohledem na vysokou morbiditu a mortalitu na kardiovaskulární choroby a neuspokojivou kontrolu a léčbu hypertenze v České republice lze předpokládat při možném vyšším zastoupení vaskulárních forem demence rovněž vyšší počet demencí ischemicko-vaskulárního typu.

Rozlišení vaskulární demence spadá až do dvacátého století a vědecká pozorování v této oblasti pokračují až do dnešních dnů .

O klinické diagnóze vaskulární demence jako o samostatné jednotce se velmi diskutuje, poněvadž rovněž u Alzheimerovy demence se stále více popisuje nález cévních změn v mozku. Naopak přibližně třetina pacientů s vaskulární demencí má v mozku změny, které odpovídají vývoji Alzheimerovy demence. Jedná se o podobné typy neurotransmitterových postižení včetně postižení cholinergního systému. Oba typy změn se v klinickém obraze demence sčítají a tato tzv. „smíšená demence“ je poměrně častý jev a v diagnostice narůstá (Koukolík, F. a kol., 1998).

Proto někteří autoři dokonce zpochybňují správnost stanovení klinické diagnózy vaskulární demence a o její validitě se vedou odborné spory.

Tradiční klasifikace byla překonána klasifikací NINCDS-AIREN, která obdobně jako u klasifikace Alzheimerovy nemoci, na základě klinických , neuropsychologických a neuroradiologických kritérií, rozlišuje vaskulární demenci pravděpodobnou a možnou a za definitivní považuje pouze tu, u níž ověření klinických příznaků bylo potvrzeno histologickým nálezem.

Definitivní diagnóza tohoto onemocnění by tedy podle správnosti měla být stanovena a ověřena histopatologem.

Částečně odlišná americká kritéria nekorespondují zcela s našimi a řada odborníků, zejména psychiatrů a rovněž některých patologů , volá po revizi kritérií, uvedených v Mezinárodní statistické klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN – 10).

Jde totiž o to , že klinicko-patologická korelace těchto kritérií není vzájemně zaměnitelná, a proto užití různých kritérií ve stejném souboru vykazuje různé výsledky.

Těchto zásadních metodologických rozpaků a omezení si musíme být vědomi.

Vzhledem k výše uvedenému považuji za vhodnější hovořit v této práci o demenci s klinicky převažující vaskulární symptomatikou .

Neuropatologie demence klinicky imponující jako vaskulární

Morfologickým podkladem vaskulárního typu demence jsou ložiska mozkových infarktů, lakulárních mozkových infarktů, mikroinfarktů mozkové kůry, aterosklerotické změny bazálních mozkových tepen, krkavic a tepen vertebrálních, arteriosklerotické změny ve smyslu mikroangiopatie a lipohyalinóza, cribra kolem drobných tepének, mozková amyloidní angiopatie, leukoaraióza dle tomografie, palor při změnách bílé hmoty.

Většinou korové multiinfarktové postižení se vyskytuje společně s binswangerovskými subkortikálními periventrikulárními změnami bílé hmoty včetně mikroangiopatie. Izolované formy postižení jsou vzácným nálezem.

Předpokladem pro vznik demence je infarzace nejméně padesáti mililitrů., většinou však sto mililitrů mozkové tkáně nebo možno i menšího objemu (za předpokladu strategického umístění infarktu : na příklad v gyrus angularis řečově dominantní hemisféry, bilaterálně v thalamu či ve frontální části bazálního telencefala).

Další příčinou vaskulární demence může být globální mozková ischemie, která je způsobena např. strangulací, srdeční zástavou, těžkou hypotenzí a pod.(Pidrman, V.,2003).

Aterosklerotické postižení velkých mozkových tepen nekoreluje se stupněm demence, proto se oficiálně upustilo od termínu „ aterosklerotická demence.“ Přes tuto skutečnost se však dosud na některých pracovištích nesprávně používá.

U vaskulárních typů demencí dochází k poškození mozkové tkáně v důsledku dlouhodobé hypoperfuze a hypoxie , které podmiňují jak aterosklerotické degenerativní změny mozkových tepen s případnými trombozami a embolizacemi, tak i arteriopatie a mikroangiopatie různého původu,někdy v důsledku hypoxicko-ischemické encefalopatie při globální hypoxii (z respiračních důvodů, při šokových stavech, při déletrvající kardiální zástavě nebo při protrahované hypotenzi, případně při hemoragii).

Při vaskulárním typu demence v průběhu hypoxicko-ischemických procesů v mozku je spuštěna řada dalších patogenetických článků, které se účastní na morfologickém a funkčním postižení tkáně CNS:

při *hypoxii* dochází

- a) k *energeticko-metabolické insuficienci neuronů*,
- b) k *excitotoxické kaskádě*,
- c) k *destabilizaci vnitřního prostředí neuronů*,
- d) k *aktivaci apoptózy*,
- e) k *produkci volných radikálů* (které poškozují biologické membrány)
- f) k *produkci enzymů*

Uvedené děje v konečném důsledku vedou k poklesu počtu neuronů a synapsí.

Rizikové faktory

Nejvýznamnějšími rizikovými faktory vzniku vaskulární demence jsou hypertenze (vůbec nejčastější rizikový faktor), ikty, kardiovaskulární onemocnění, kouření cigaret, diabetes mellitus, hyperlipidémie, chronický konzum nadměrného množství alkoholu, ateroskleróza přítomná v lokalizaci mimo CNS, dále genetické faktory, předchozí cerebrovaskulární postižení (iktus, lakunární iktus), operace koronárního bypassu a náhrada mitrální chlopně, vyšší věk , stenóza arteria carotis nad padesát procent, mužské pohlaví , rasa (afroamerický původ), opakovaný stres.

Méně doložen je vztah demence ke zvýšené hladině inzulinu, k polymorfismu genu, kódujícího angiotenzin konvertující enzym a k apolipoproteinu 2/3 a E4.

Mimoto se uplatňuje řada dalších faktorů , které zhoršují mozkovou hypoxii, na příklad anémie, kardiální insuficience (Beuckelaerová, O., 2005), chronické plicní záněty , emfyzém plic a jiné vlivy.

Bylo prokázáno, že rovněž deprese má podobnou významnou váhu rizika ve srovnání s ostatními, výše uvedenými.

Klinický obraz

Vaskulární demence vznikají častěji náhle nebo poměrně rychle, obvykle do tří až šesti měsíců od mozkové příhody. Průběh deteriorace kognitivních funkcí není progredientní plynule nýbrž schodovitě (nebo nepravidelně schodovitě s náhlými zhoršeními).

Toto obvykle odpovídá nárůstu nových mozkových infarktů (Línek, V. 2003). V krátkém časovém horizontu je průběh fluktuující, kolísavý .

Celkové přežití je zde kratší a trvá obvykle čtyři až šest let. U Alzheimerovy demence je zaznamenána doba přežití osm až deset let.

Osobnost postižených vaskulární demencí zůstává relativně dlouho zachována včetně náhledu na chorobu (na rozdíl od alzheimerovských pacientů). Prakticky vždy bývají přítomny neurologické syndromy nebo neurologický reflexologický nález.

Rovněž bývá zaznamenána deprese, převážně epizodicky. Součástí vaskulární demence jsou také časně poruchy chůze, pády, inkontinence moče, často i stolice, pseudobulbární syndrom, poruchy svalové koordinace, změny osobnosti a nálady.

Kognitivní funkce bývají postiženy ostrůvkovitě a porucha fluktuuje.

I když při kterémkoli typu vaskulární demence prakticky neexistuje izolované postižení kortexu nebo bílé hmoty (skoro vždy se nachází histopatologické změny jak kortikálně tak i subkortikálně), přece při

převážném postižení kortexu

infarkty pozorujeme ostrůvkovité postižení kognitivních funkcí s izolovanými defekty (afázie, akalkulie, agrafie, agnózie), které se rozvíjejí do několika měsíců po mozkové příhodě.

Paměť i řeč bývají postiženy méně. Naproti tomu je často otupena motivace (ztráta iniciativy, spontaneity, apatie), myšlení (rigidita, stereotypie), přítomna bývá maladaptace na nové prostředí a ztráta schopnosti učení. Objevuje se emoční labilita až emoční inkontinence (spastický pláč a smích), časté jsou deprese.

Jak jsme již zmínili, na rozdíl od Alzheimerovy demence bývá dlouho zachován náhled na chorobu, poměrně intaktní je i osobnost. Vždy je přítomen topický neurologický deficit, který bývá rozhodující pro soběstačnost pacienta.

Při vaskulární demenci

s převážně subkortikálním postižením

je častěji charakteristický plíživý začátek především s postižením paměti, bývá kolísání nálady a apatie. Jindy bývají pacienti euforičtí, pozorujeme i zpomalené psychomotorické tempo. Mohou být přítomny i psychotické syndromy a syndrom čelních laloků.

V průběhu choroby pozorujeme též poruchy chůze, nejistotu v prostoru, závratě a pády, parkinsonský syndrom, inkontinenci moči s urgencí, dysartrii a dysfagii.

V anamnéze takto postižených pacientů často nacházíme hypertenzi, cévní mozkové příhody, projevy jiných lokalizací aterosklerózy (koronární ateroskleróza, tedy ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin a další příznaky cévních chorob). Rovněž dosti často se setkáváme u těchto osob i s diabetem mellitem .

(Doody, R.,S. et al., 2001)

Klasifikace

Vaskulární demence tvoří heterogenní skupinu chorob.

Tradiční klasifikace byla překonána klasifikací NINCDS-AIREN, která je dnes používána na většině odborných pracovišť. Pro úplnost ji zde též uvádím.

Tato **tradiční klasifikace** považuje za příčinu vaskulární demence:

- důsledek mnoha infarktů mozkové tkáně „malých i velkých“, tzv. multiinfarktová demence

- důsledek strategicky umístěného mozkového infarktu

-důsledek lakunárního stavu

-důsledek Binswangerovy nemoci

-důsledek kombinace uvedených stavů

Klasifikace NINCDS-AIREN

(National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Association
Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences)

typologicky rozlišuje:

- demenci při mikroangiopatii (Binswangerova nemoc, mnohočetné lakuny, leukoencefalopatie a amyloidová angiopatie)
- demenci při strategicky umístěném infarktu (povodí a. cerebri anterior, a. cerebri media, a. angularis řečově dominantní hemisféry, a. cerebri posterior, při bilaterálním infarktu thalamu a bazálního telencefala frontálně)
- multiinfarktovou demenci jako důsledek mnoha infarktů mozkové tkáně (malých a velkých)
- demenci při mozkové hypoperfúzi (důsledek srdeční zástavy, krajní hypotenze, ischemie hraničních oblastí)
- demenci při mozkovém krvácení včetně subarachnoidálního
- demenci v důsledku jiných vaskulárních mechanismů, při kombinacích mechanismů uvedených nebo dosud neznámých

Existují i další klinická diagnostická kritéria vaskulární demence, tradičně se používá Hachinskiho ischemický skór a jeho rozšířená a upravená podoba.

Za oficiální lze považovat kritéria, uvedená v 10. revizi Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů a kritéria Diagnostické statistické příručky Americké psychiatrické společnosti. Zcela odlišná jsou pak kritéria Kalifornské Alzheimerovské společnosti.

Jak již bylo v předchozím textu sděleno, klinicko-patologická kritéria těchto klasifikací spolu nekorelují a nejsou vhodná ke vzájemné projekci stejných souborů.

Klinické jednotky vaskulární demence

Klinický obraz vaskulární demence se liší podle lokalizace a typu postižení mozku:

1. Multiinfaktrová demence

se rozvíjí většinou subakutně.

Jelikož je postižena šedá a bílá hmota jak mikroinfarkty, tak i teritoriálními infarkty, klinický obraz může obsahovat korové i subkortikální projevy. Klinická symptomatika má většinou převážně fluktuující charakter.

Při postižení levé hemisféry mohou vznikat afázie a příbuzné symptomy (alexie, apraxie, akalkulie).

U převažujícího postižení pravé hemisféry jsou to pak různé typy agnózie včetně anozgnózie, potíže s oblékáním, konstrukční poruchy.

Zároveň se mohou vyskytovat podkorové projevy, jako extrapyramidové příznaky, pseudobulbární paralýza a podobně. Výrazněji je postižena vštípivost nových paměťových obsahů než výbavnost ze zásobní paměti (Pidrman, V., 2003).

Při přítomnosti závažných somatických poruch, rovněž při dehydrataci, uroinfekci nebo při plicních infekcích zaznamenáváme často výskyt přidružených delirantních stavů.

2. Vaskulární demence s náhlým začátkem

Tento druh postižení se rozvíjí akutně po cévní mozkové příhodě v některé strategicky důležité oblasti pro paměť, na příklad:

- v thalamu oboustranně,
- v angulárním gyru řečově dominantní hemisféry,
- ve frontální části bazálního telencefala.

Demenci může vyvolat i pouze jediný infarkt , a to zvláště u osob určitým způsobem predisponovaných, na příklad s počáteční mozkovou atrofií nebo se závažnými somatickými poruchami a s polymorbiditou .

Rozdíl tohoto typu vaskulární demence od demence multiinfaktrové většinou spočívá jen v náhlém vzniku a výskytu fokální neurologické symptomatiky, která odpovídá lokalizaci cévní mozkové příhody.

3. Vaskulární demence převážně podkorová – Binswangerova choroba

Tento typ demence se ve většině případů objevuje na podkladě hypertenzní encefalopatie, ale může vzniknout rovněž při amyloidové angiopatii a u mnohočetných lakunárních infarktů. Dochází zde k postižení převážně bílé hmoty (jak infarkty, tak i angiopatií), což vede k její atrofii. Charakteristickým průkazem při vyšetření zobrazovacími metodami na CT nebo MRI je ztenšení subkortikální bílé hmoty a rozšíření postranních mozkových komor s nálezem bilaterální subkortikální leukoaraiózy.

Jde převážně o podkorovou demenci s přítomností poruch exekutivních funkcí, chůze (často bývají pády), s pseudobulbární paralýzou, s močovou inkontinencí a depresí. Nápadná bývá zpomalenost pacientů s výrazně pomalým vybavováním ze zásobní paměti.

Kromě zpomalení myšlenkového procesu se tento druh vaskulární demence projevuje změnami osobnosti a emotivity, neschopností organizovat, plánovat a správně provádět potřebné činnosti. Kognitivní funkce nebývají zpočátku příliš výrazně porušeny.

4. Demence při status lacunaris

vzniká při větším počtu lakunárních infarktů neboli lakun (postmalatické pseudocysty velikosti do jednoho centimetru). Obvykle bývají v hraničních oblastech zásobujících tepen, zejména v bazálních gangliích, mozkovém kmeni, talamu.

Při status lacunaris jsou postiženy střední a malé cévy (takzvané penetrující artérie) mikroemboly, hypertenzní a amyloidovou angiopatií. Rovněž nacházíme tento nález při chronické hypoxii hraničních oblastí cévního zásobení.

V popředí klinického obrazu tohoto typu postižení jsou projevy podkorové demence, obvykle mírného stupně. Následkem postižení bazálních ganglií je přítomnost extrapyramidových příznaků a sekundárního parkinsonského syndromu.

5. Smíšená kortikální a subkortikální vaskulární demence

vzniká při přibližně stejném postižení kortexu a bílé hmoty mozkové.

Klinické projevy jsou jak kortikální tak subkortikální, takže obraz se podobá multiinfarktové demenci.

Většinou převažuje subkortikální symptomatika.

6. Demence na podkladě hypoxické encefalopatie

Ke vzniku tohoto typu demencí vede těžká hypoxie a hypoperfúze mozku, především na základě závažné provleklé hypotenze, při šokových stavech, po déletrvající srdeční zástavě nebo po prolongované závažné komorové rytmii, po strangulaci nebo po hypoxii z respiračních důvodů.

U hypoxických encefalopatií bývají postižena kromě kortexu také bazální ganglia, někdy s klinickým obrazem rozvoje extrapyramidových příznaků.

V těžkých případech skýtá demence obraz globálního postižení kognitivních i nekognitivních funkcí, čímž může připomínat Alzheimerovu chorobu.

7. Demence na podkladě mozkové a nitrolební hemoragie

Kromě intracerebrálních hematomů mohou obraz demence vyvolávat také chronický subdurální hematom a chronické subarachnoidální krvácení.

Klinické projevy demence a topická neurologická symptomatika závisí na lokalizaci hematomu.

Ve zvýšené míře vede k cévním krvácením také mozková amyloidóza (viz následující odstavec).

8. Demence při mozkové amyloidové angiopatii

souvisí s ukládáním amyloidu v mozkových cévách. Přítomnost této amyloidové angiopatie není vázána na hypertenzi. Projevuje se většinou ve vyšším věku, časté bývá mozkové krvácení. Zobrazovanými metodami i klinicky se velmi podobá Binswangerově nemoci.

Kromě demence bývají přítomny i neurologické příznaky, jako epileptické záchvaty, dysartrie či ikty s hemiparézami.

Někdy (méně často) se může vyvinout pouze neurologická symptomatika bez demence.

9. Vzácné formy vaskulárních demencí

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) je vzácná demence podmíněná geneticky a přenosná autosomálně dominantně.

Vyznačuje se postižením bílé hmoty mozkové a subkortikálními infarkty. Vzniká většinou ve středním věku a klinicky se projevuje cefalgiemi, demencí a topickými neurologickými příznaky dle lokalizace infarktů (pseudobulbární příznaky, poruchy chůze). Postižení umírají průměrně kolem šedesátipěti let.

Vcelku se klinický obraz podobá Binswangerově chorobě , nebývá však přítomna hypertenze (Jiráček, R. a kol., 2004).

Novější výzkumy ukazují, že je častější než se původně předpokládalo.

10. Ostatní mechanismy

Z ostatních mechanismů se jako příčina vaskulární demence uvádějí kolagenózy, vaskulitidy, arteriovenózní malformace a subakutní diencefalická angioencefalopatie.

Diagnostika vaskulárních demencí

Pro diagnózu vaskulární demence je zapotřebí nálezu cerebrovaskulárního onemocnění, které tuto demenci způsobuje. Důležité je správně zachytit její začátek a nasadit správnou terapii (Brodaty, H. et al., 1998).

Už na prvopočátku onemocnění existují

v a r o v n é p ř í z n a k y .

Jsou to poruchy paměti, poruchy kognitivních funkcí, změny ve smyslu snižování aktivit denního života, poruchy chování, emotivity a spánku.

Zpočátku mohou být zejména poruchy paměti pokládány za roztržitost.

Je důležité diagnosticky rozlišit mezi demencí a stavy , které demenci pouze připomínají či imitují (Klán, J. 2005). Především jsou to deprese a rovněž deliria.

Deprese (velmi často) může demenci imitovat, ale jedná se zde o primárně afektivní poruchu, proto hovoříme o depresivní pseudodemenci. U demence bývá však depresivní ladění v mnoha případech jedním z příznaků.

Deliria nejsou součástí demence, ale mohou se společně vyskytovat většinou při komorbiditě (závažná somatická onemocnění) nebo u rizikové medikace (např. při použití centrálně působících anticholinergik).

V souhrnu spočívá diagnostika:

- v důkladném somatickém fyzikálním vyšetření
- ve vyšetření neurologickém
- ve vyšetření psychiatrickém
- ve vyšetření psychologickém

Velkou pozornost je nutno věnovat anamnéze a její objektivizaci.

Významný je rovněž výskyt dalších chorob, důležitý je též způsob života a osobnostní rysy nemocného.

Následují různé testy, laboratorní vyšetření a zobrazovací metody.

Z testů používáme následující :

Pro zjišťování **poruchy kognitivních funkcí**

(jako u ostatních typů demencí) slouží

MMSE (test psychických funkcí- Mini-mental state examination)

test kreslení hodin

HACH (Hachinskiho ischemický skór) - diferencuje především mezi Alzheimerovou a vaskulární demencí

7- minutový screeningový test – slouží pro screeningové vyšetření za účelem včasné diagnostiky demence

GDS (Global Deteriation Scale) je nejběžněji používaná sedmistupňová škála, která určuje tíži postižení kognitivních funkcí

Funkční postižení zjišťujeme testy :

FAQ (Funkcional Activities Questionnaire) - tento test hodnotí schopnosti vykonávat složitější činnost pro iniciační diagnostiku

ADL (Activities of Daily Living) - test Barthelové, který hodnotí základní denní činnosti sebeobsluhy a soběstačnosti v pozdějších fázích demence

IADL (Instrumental Activities of Daily Living) - škála, která určuje schopnost postižených konat běžné aktivity denního života

NOSGER (Nurse Observation Scale in Geriatric) - škála hodnocení geriatrických pacientů zdravotní sestrou je vhodná pro závažnější postižení s hodnocením funkčního deficitu

I v současnosti mezi schémata diagnostických kritérií vaskulární demence zůstává v popředí

Hachinskiho ischemický skór

Jeho klasická podoba je diagnosticky nejspolehlivější s ohledem na nižší rozptyl výsledků mezi jednotlivými hodnotícími ukazateli než mají novější kritéria.

V rozšířených a upravených podobách tohoto schématu jsou podpůrná kritéria

pro

diagnózu vaskulární demence:

- tranzitní ischemická ataka v anamnéze
- hypertenze nebo jiné rizikové faktory
- časné poruchy chůze
- výrazné postižení bílé hmoty mozkové na CT event. MRI
- fokální abnormality na PET či SPECT

proti

vaskulární demenci naopak svědčí:

- nepřítomnost ložiskového neurologického nálezu
- přítomnost afázie, apraxie nebo agnózie
- nepřítomnost příslušných ložiskových nálezů na CT nebo MRI

U převážně subkortikálních typů vaskulárních demencí (Binswangerova choroba, demence při status lacunaris) nebývají kognitivní funkce zpočátku příliš výrazně porušeny. Nemocní s touto formou dosahují relativně vyššího skóre MMSE, než odpovídá stupni jejich dysability, způsobené neschopností provádět instrumentální činnosti. Je důležité na tuto skutečnost myslet pro správné posouzení tíže demence.

Dalším rozšířeným schématem diagnostických kritérií pro vaskulární demenci jsou následující NINCDS-AIREN kritéria .

NINCDS-AIREN kritéria pro vaskulární demenci

1. Cerebrovaskulární onemocnění, prokázané anamnézou, vyšetřením nebo zobrazovacími technikami (CT, MRI)
2. Tyto dvě diagnózy musí být závislé :
 - a) časově – rozvoj demence přibližně plus-minus do 3 měsíců po cévní mozkové příhodě
 - b) funkčně – fluktuující průběh, stupňovitá progresse

Pravděpodobná vaskulární demence:

1. časně poruchy chůze
2. časně pády
3. inkontinence moče
4. pseudobulbární syndrom
5. změny osobnosti , nálady

Možná vaskulární demence :

1. fokální neurologický nález, nepotvrzený zobrazovací metodou
2. nepřítomnost časové závislosti mezi cévní mozkovou příhodou a demencí
3. pomalý nástup, variabilní průběh, prokázané cerebrovaskulární onemocnění

Jistá vaskulární demence :

1. klinická kritéria pro vaskulární demenci
2. histopatologický průkaz
3. absence histologických změn, typických pro Alzheimerovu nemoc
4. absence jiné choroby s možností způsobit demenci

K dalším důležitým diagnostickým průkazům cerebrovaskulárního onemocnění patří:

- a) zobrazovací metody (CT a MRI), které nám ukáží ložiska mikroinfarktů nebo větších mozkových infarktů, postižení bílé hmoty či hemoragie
- b) perfúzní metody typu SPECT nebo PET zase zobrazí ložiska hypoperfúze, podmíněná vaskulárním postižením mozkové tkáně.

V diagnostice demencí nesmí chybět laboratorní vyšetření. Patří k němu biochemický, hematologický a serologický screening. Podle potřeby nebo v případě event. diagnostických nejasností je pak nutno provést další specializovaná vyšetření.

Z elektrofyziologických vyšetřovacích metod bývá u vaskulárních demencí obraz disperzního charakteru podle výskytu mikroinfarktů nebo větších mozkových infarktů. Dnes má toto vyšetření spíše pomocný význam .

Evokované potenciály jsou používány rovněž jako pomocná metoda pro upřesnění diagnostiky demencí. Nejčastěji je používána metoda evokovaných potenciálů P300, při které testovaná osoba řeší v duchu nějaký úkol. Je zde však třeba spolupráce pacienta a metodu není možno aplikovat u těžších stadií demence.

Genetické vyšetření je vhodné u jiných typů demencí (u Alzheimerovy choroby, u Huntingtonovy chorey).

Je nutno zdůraznit, že diagnóza i diferenciální diagnóza demenčního syndromu je vylučovací proces.

Nejprve je třeba zjistit, zda pacient je vůbec demenční a následně pak v pozitivním případě určit příčinu demence.

Stále nejsou vzácností diagnostické chyby, někdy i fatální, na příklad pominutí vlivu farmak, dehydratace, poruchy vnitřního prostředí, opomenutí myslet na chronický subdurální hematom nebo pokládání deprese za nezvratnou demenci. Tito pacienti ve své převážné většině vyžadují specializovaný lékařský geriatrický přístup.

V této souvislosti je třeba myslet na **syndrom „stařecké křehkosti (frailty senile)“**,

který v populaci starších 75. let postihuje 20 až 30 procent osob .Podle některých autorů ve věku nad 80 let je tímto syndromem postiženo až 80 procent osob.

Jde o multisystémové postižení,, které se projevuje nízkou fyzickou aktivitou, celkovou slabostí s nízkou svalovou silou , vyčerpaností , únavností , úbytkem hmotnosti a celkovou zpomaleností , především chůze. Tento klinický stav je spojen s patologickými hodnotami některých biologických markerů, souvisících s prokoagulačním stavem, zvýšenou prozánětlivou aktivací a též glukozovou intolerancí (Topinková, E. a kol., 1995).

Jeho riziko a závažnost spočívá v tom, že při působení jiného stresoru, např. úrazu, stoupá riziko vzniku dysability nebo úmrtí.

V d i f e r e n c i á l n í d i a g n o s t i c e

klinického obrazu dementního syndromu u vaskulární demence třeba vyloučit jiné typy. Patří sem :

- 1) Alzheimerova demence, která je nejčastější
 - 2) parkinsonská demence – existují přechodové event. smíšené formy, rovněž vaskulární demence se sekundárním parkinsonským syndromem (především Binswangerova choroba). Kromě Parkinsonovy nemoci se vyskytují i nemocnění podobná (Kaňovský, P. a kol., 1999).
 - 3) spektrum heterogenních nealzheimerovských typů demencí, které jsou charakterizované progresivním postižením čelních laloků a též předních částí spánkových laloků mozku
Spadá sem :
 - a / Pickův typ frontotemporální demence
 - b / demence při amyotrofické laterální skleróze
 - c / demence při kortikobazální degeneraci
 - d / progresivní supranukleární obrna
 - e / primární progresivní afázie a sémantická demence
 - f / nemoc s argyrofilními zrny
 - 4) demence při Huntingtonově nemoci – jde o autosomální, dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s motorickými a psychiatrickými příznaky, které vyúsťují do demence
-

- 5) lidská prionová onemocnění - sporadické familiární neurodegenerativní choroby, jejichž varianty se vyskytují rovněž u zvířat
- 6) symptomatické demence
Jde o rozsáhlé spektrum onemocnění.
Sem náleží :
- a/ demence v pozdní fázi AIDS
 - b/ progresivní paralýza při neurosyfilidě
 - c/ demence při neuroborrelióze
 - d/ progresivní multifokální leukoencefalopatie – jde o chorobu při poruchách imunity. Vzácně může být též v průběhu chronického renálního selhání s anémií bez nálezu výraznější imunodeficiencie (Růžička, E. a kol., 2003)
 - e/ demence při intoxikaci centrálního nervového systému amoniakem, které se vyskytovaly hlavně dříve u portokavální anastomózy, prováděné za účelem snížení tlaku v portální oblasti při cirhózách jaterních (snižovaly nebezpečí krvácení a brzdily tvorbu ascitu)
- 7) demence při dalších infekčních virových, parazitárních, mykotických a bakteriálních chorobách
- 8) demence, způsobená imunologickými mechanismy
Jejich představitelkou je limbická encefalitida. Podobně je tomu u roztroušené mozkomíšní sklerózy nebo lupus erytematodes. V pozadí limbické encefalitidy byly poměrně často zjištěny maligní nádory, nejčastěji karcinom plic.
- 9) tzv. **reverzibilní demence**
skupina chorob, kdy se syndromu demence dá zabránit nebo je alespoň v nějakém stupni reverzibilní. Patří sem metabolické encefalopatie při hypoxii, ischémii, systémových onemocněních, způsobují ji rovněž toxické vlivy (alkoholová demence) a poranění mozku v rámci kranio cerebrálních traumat (Höschl, C., kol., 2004).
-

10) Normotenzní hydrocefalus, který klinicky charakterizuje příznaková trojice: poruchy chůze, demence a inkontinence moči. Je popsán jako sekundární mozgovém traumatu, po intrakraniálním neurochirurgickém zákroku, po subarachnoideálním krvácení, při aneuryzmatu bazilární artérie, při chronické stenóze mokovodu. U případů idiopatických (primárních) není vyvolávající příčina zřejmá.

Řada novějších studií dokládá, že tlak mozkomíšního moku u těch to pacientů ve skutečnosti normální není, a proto mnozí autoři navrhuji označení „chronický hydrocefalus“.

Dále je nutno myslet na poruchy kognitivních funkcí při normálním stárnutí, na benigní stařeckou zapomnětlivost s minimálním kognitivním deficitem, na organický amnestický syndrom a na **pseudodementní stavy**, především na **delirium** a **depresi** (Fišar, Z. a kol., 2001), které představují nejčastější patologické napodobitele demence Proto se doporučuje u všech pacientů s podezřením na demenci jejich vyloučení pomocí klinického vyšetření a standardizovaných testů (prvořadě dle škály deprese pro geriatrické pacienty a diagnostických kritérií deliria).

I když neexistuje obecně přijímaný konsensus o diferenciálně diagnostickém algoritmu, široce se používají i vypracovaná diagnostická kritéria pro každou skupinu těchto chorob (Paclt, I., a kol., 2002).

V **klinickém obrazu** dementního syndromu u vaskulární demence na rozdíl od ostatních typů (především od demence Alzheimerovy) nacházíme obvykle - ne však vždy - náhlý začátek a stupňovitý fluktuující průběh. Bývají náhlá, takzvaná skoková zhoršení kognitivních funkcí. Demence se vyvíjí do tří až šesti měsíců od mozkové příhody a má ostrůvkovitý charakter. Celkové přežití ve srovnání s Alzheimerovou demencí je kratší (čtyři až šest let), jak již bylo zmíněno.

Kromě kognitivní poruchy je u vaskulárních typů demence přítomen topický neurologický nález, který odpovídá lokalizaci vaskulární léze (parézy, senzorický deficit, poruchy zorného pole, dysartrie, fatická porucha, parkinsonský nebo pseudobulbární syndrom, patologické reflexy a podobně). Dále jsou příznačné časné poruchy chůze, pády, inkontinence moče, změny osobnosti a nálady.

V anamnéze pacientů bývá často cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka. Dostí běžný je výskyt hypertenze či aterosklerotických projevů v jiných lokalizacích (ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin a podobně), téměř vždy bývají přítomny rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění.

Rovněž významný je výskyt dalších chorob / diabetes mellitus, obezita /.

V průběhu onemocnění pacientů s demencí obecně v 70 až 90% bývají poruchy funkcí nekognitivních, označované jako

behaviorální a psychologické příznaky demence

(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, ve zkratce BPSD)

Někteří odborníci je považují za komplikace. Uvedený pojem byl zaveden na sedmém mezinárodním kongresu psychogeriatrické asociace v roce 1996 a znamená poruchy vnímání, obsahu myšlení, nálady nebo chování. Právě pro BPSD dochází nejčastěji k umístění pacienta s demencí do ústavní péče (Hort, J. a kol., 2004).

Velkou většinou však jde o neznalost pečujících a nevhodně zvolenou léčbu. Někdy vznik těchto příznaků spočívá v přidružených somatických onemocněních, na které se zapomíná. I v tomto směru je nutné důkladné vyšetření. Na BPSD je třeba myslet, hledat jejich příčinu a zvolit správný terapeutický přístup a postup.

Pro názornost a pochopení BPSD slouží následující jednoduchý model :



BPSD tedy v sobě obsahuje příznaky demence

- a) **behaviorální**, k nimž patří
- agitovanost
 - agresivita
 - toulání
 - poruchy spánku
 - nepřiměřené chování při jídle
 - nepřiměřené sexuální chování
- b) **psychologické**, kam řadíme
- bludy
 - halucinace
 - paranoiditu
 - misidentifikaci
 - depresi
 - úzkost

Hlavní důraz v léčbě BPSD klademe v současnosti na nefarmakologické přístupy (Jiráček, R. a kol., 2004) a edukační práci s pacientem a pečujícími osobami. Velmi důležitý je výběr vhodného individuálního postupu.

2.3. TERAPIE – SOUČASNÉ MOŽNOSTI

Poněvadž vaskulární demence, resp. demence s převahou vaskulární symptomatiky, postihuje především geriatrické pacienty, je nutno mít na mysli řadu faktorů, které komplikují a ovlivňují farmakologickou léčbu (změny farmakokinetiky a farmakodynamiky, polymorbidita a s ní související často různorodá farmakoterapie, maladaptace starých organismů, noncompliance a další). Chyby v geriatrické proskripci jsou proto časté z důvodů nesmírně nesnadného zobecnění postupů a existujících významných individuálních rozdílů mezi jednotlivými pacienty.

Zahraniční studie prokazují při revizi lékového režimu preskripční chyby až u třiceti procent seniorů. A až dvacet procent hospitalizací ve stáří je ve vyspělých zemích zapříčiněno špatnou či nevhodnou medikací (Jiráček, R. a kol., 1999), především jde o polékové reakce. Téměř polovinu z nich tvoří lékové interakce nebo relativní kontraindikace, které zase vznikají především při volbě nevhodného léčiva, lékové duplicity nebo kombinace, nesprávně zvolené geriatrické dávky, případně nesprávné dávkovací intervaly a podobně.

Náklady na tyto nežádoucí reakce zaujímají podstatnou část výdajů na zdravotní péči. V České republice farmakoekonomické studie v tomto směru chybí, ale podle zkušeností z USA představují tam výše popsané chyby a jejich důsledky v geriatrické medicíně až 175 miliard dolarů ročně.

U pacientů s vaskulární demencí i se zvýšeným rizikem jejího vzniku nutno především doporučit

preventivní opatření k redukci nejvýznamnějších rizikových faktorů.

Patří sem:

důsledná kontrola event. úprava krevního tlaku, vynechání kouření, zanechání konzumace větších dávek alkoholu, redukce váhy, normalizace hladin lipidů, důsledná kompensace případné úplavice cukrové, důsledná preventivní opatření proti vzniku aterosklerózy, a to jak nefarmakologickou, tak i farmakologickou cestou. Dále je to účinná korekce vaskulárních rizikových faktorů, správná a soustavná terapie ischemické choroby srdeční a kardiálních arytmií (Neuwirth, J., 2003)

Nelze opomenout rovněž sanaci fokusů, uroinfekce, bronchopulmonálního zánětu a dalších interkurentních onemocnění a též cílenou léčbu anémií.

Je také mimořádně důležité zabránit výskytu a recidivám cévních mozkových příhod, což omezí rozvoj multiinfarktového postižení mozku (Franková, V., 2005).

Nejčastěji se používá antiagregační terapie (kyselina acetylsalicylová, clopidogrel, ticlopidin) – (Halkes, P., H. et al., 2006) hemoreologická terapie (*pentoxifyllin*, vinpocetin, naftidrofuryl). V indikovaných případech je vhodná i antikoagulační terapie (warfarin, sulodexid).

Veškerá uvedená léčba se provádí současně s maximální eliminací dalších rizikových faktorů cévních mozkových příhod, které jsou téměř totožné s rizikovými faktory vaskulární demence.

Je třeba připomenout i možnost rekanalizačních výkonů na cévách.

I když pro cílenou terapii vaskulární formy demence dosud podle přehledu a schématů, zpracovaných AAN (American Academy of Neurology) z roku 2001 chybějí přesvědčivé vědecké důkazy, zdá se, že novou indikací inhibitorů acetylcholinesterázy bude právě léčba vaskulární demence.

Na odborném fóru již byly prezentovány informace o průkazu účinnosti galantaminu a donepezilu, intenzivně se zkouší rivastigmin a memantin. Zjištěné pozitivní ovlivnění vaskulárních typů demencí těmito látkami podporují údaje o poruše neurotransmitterového cholinergního systému, která je i zde přítomna.

(Holmerová, I., 2002, Peterová, V., 2003)

Z další farmakoterapie u vaskulární demence jen stručně:

- **extractum Ginkgo biloba** (např. preparáty Tanakan, Tebokan)
- **neuroprotektivní propentofyllin** (preparát Thevalin)
- **reologikum pentoxifyllin** (např. preparáty Agapurin, Trental)
Mészárosová, J. a kol., 2006)
- **reologika s vazodilatační a nootropní působností**, zejména naftidrofuril (např. Enelbin, Dusodril) a vinpocetin (preparát Cavinton)
- **nootropika** (např. preparáty Geratam, Kalikor, Nootropil, Piracetam, Pirabene, Encephabol, Enerbol) – (Kovtun, V. a kol., 2006)
- **nepřímé blokátory vápníkových kanálů s pozitivním vlivem na perfúzi centrálního nervového systému** (např. preparáty Stugeron, Sibelium aj.)
- **inhibitory aminooxidás**, jako Selegilin (např. preparáty Jumex, Niar a další)
- **dehydrované námellové alkaloidy**, které působí jako agonisté dopaminu a antagonisté serotoninu (např. dihydroergotoxin - preparáty Secatoxin a Ersilan nebo syntetický nicergolin, např. preparát Sermion)
- **scavengery volných kyslíkových radikálů** (vitamín E, beta-karoten, přípravky se selenem)
(Rusína, R. a kol., 2002)

V terapii vaskulárních demencí nesmíme zapomínat i na již uvedené BPSD (behaviorální a psychologické příznaky demence) a volbu jejich správné léčby. Vždy je nutno mít na mysli, že velmi důležitou součástí péče o tyto nemocné je rovněž podpora funkčního rodinného zázemí s intenzivní edukací rodinných příslušníků (Leuven, K., U., 1994)

Třeba pamatovat, že soustavná rehabilitační a resocializační péče podstatně ovlivňuje stav aktivit každodenního života postiženého pacienta (Holmerová, I., 2002).

V dnešní době se větší léčebné a výzkumné úsilí soustřeďuje na Alzheimerovu demenci, která tvoří 50 - 60% všech demencí.

Druhá nejčastější demence vaskulárního typu (15 – 30%) zůstává méně probádána.

Typy vaskulární demence bývají často diagnostikovány u nemocných se stavem po cévní mozkové příhodě, kteří jsou hospitalizováni v zařízeních typu léčeben dlouhodobě nemocných (Kovtun, V. a kol., 2005).

Naproti tomu na odděleních akutní péče se i v dnešní době často skrývá za diagnózou „dekompenzovaná mozková ateroskleróza“ některá z forem vaskulární demence.

V Léčebně dlouhodobě nemocných v České Kamenici jsme věnovali pozornost právě skupině pacientů s vaskulární demencí, tedy demenci s převahou vaskulární symptomatiky. Provedli jsme u souboru 176 osob s pokročilou demencí (klinicky imponující jako vaskulární) retrospektivní sledování účinnosti pentoxifyllinu a piracetamu.

3. PENTOXIFYLLIN

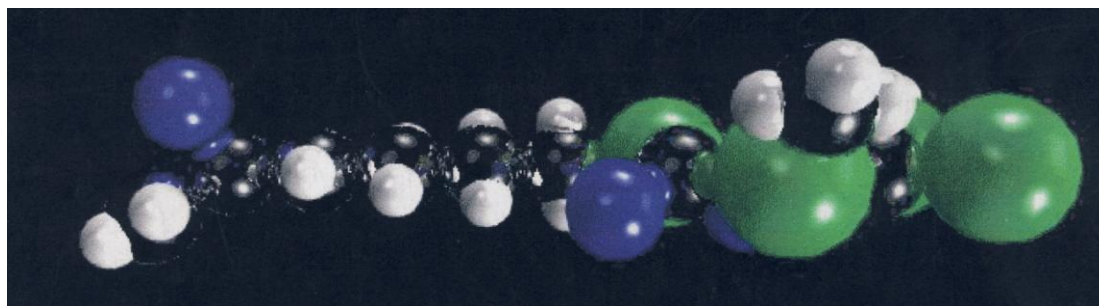
- chemické složení, mechanismus účinku, indikace

Tato práce má za cíl uvést výsledky sledování působení jednoho z nejužívanějších léků na světě (co do množství a délky používání) – **pentoxifyllinu**.

Před rozborem vlastních účinků léčiva pentoxifyllinu zabrousíme do historie. Od jeho zavedení do lékařské praxe uplynulo již více než třicet let a používání nejenže trvá, ale neustále narůstá. Postupně se stal jedním z nejpředepisovanějších léků v Evropě.

V polovině 60. let minulého století byla látka připravena synteticky.

V následujícím přehledu jsou uvedeny údaje o pentoxifyllinu, jeho složení a vlastnostech.



Obr. č. 12 Schematické zobrazení molekuly pentoxifyllinu

3.1. PENTOXIFYLLIN CHEMICKY

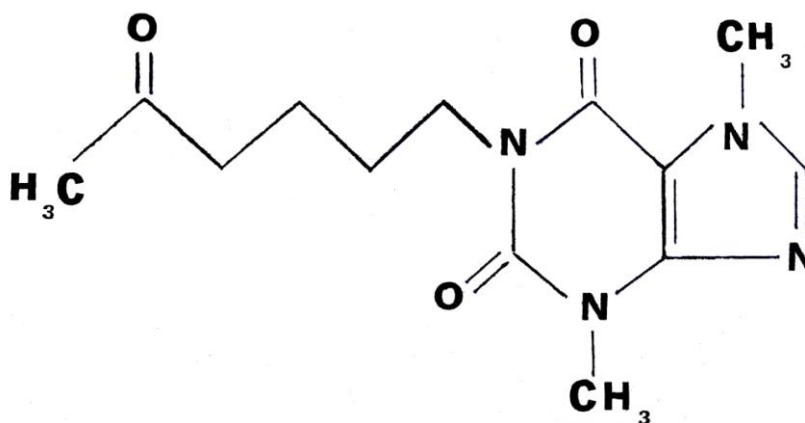
patří do skupiny dimethylxanthinů a je považován za derivát theobrominu.

chemický vzorec: 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)-3,7-dihydropurin-2,6-dion

chemická formule:

C	H	N	O
13	18	4	3

strukturní vzorec:



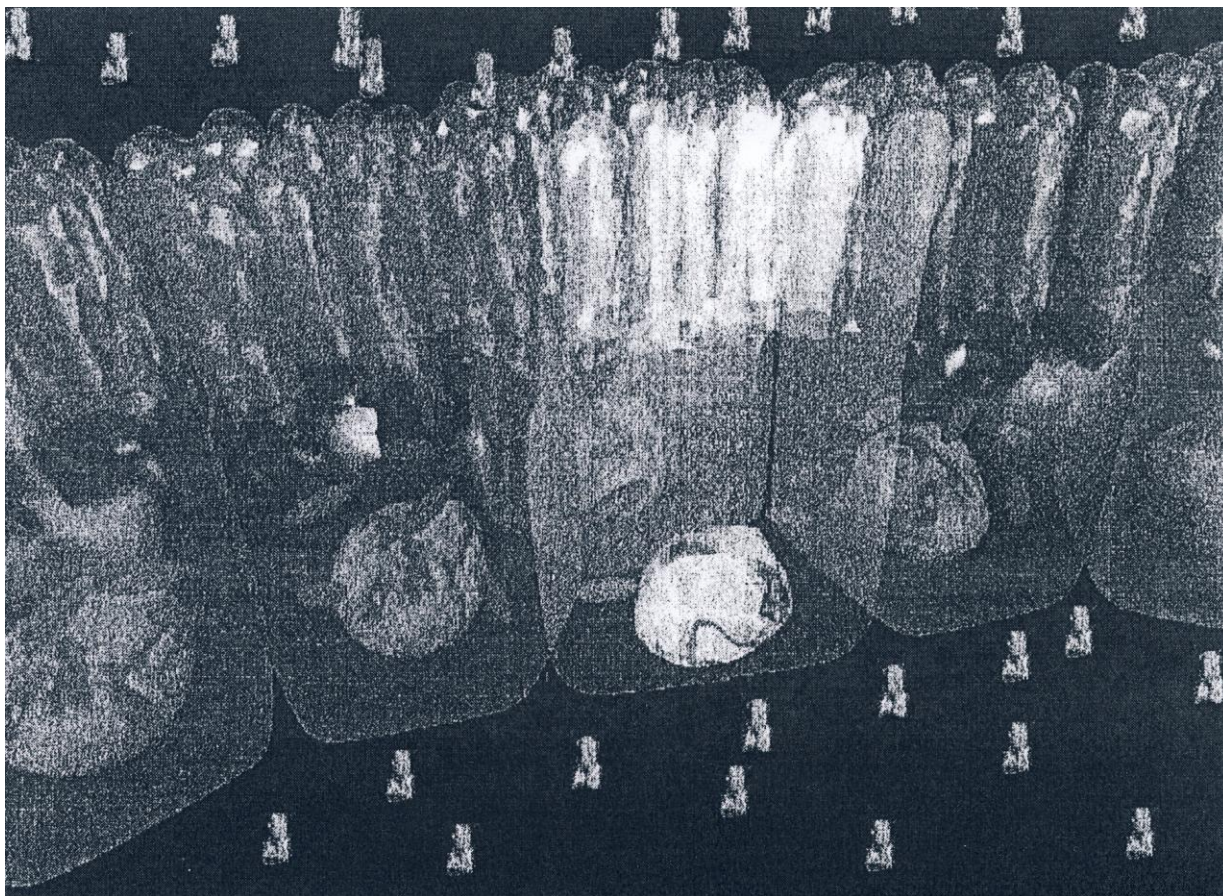
Přestože se jedná o zástupce skupiny xanthinů, nemá výrazné bronchodilatační ani vasodilatační účinky. Jeho terapeutické využití v léčbě poruch prokrvení CNS i periferních cév spočívá především v jeho hemoreologických, imunomodulačních a endotelprotektivních vlastnostech .

3.2. FARMAKOKINETIKA

Distribuce pentoxifyllinu je rovnoměrná, vylučuje se téměř výhradně močí - 96 %, stolicí pak asi 4 % ve formě metabolitů. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo cca dvě hodiny po podání. V průběhu čtyř hodin se vyloučí 90 % podané látky. Za dvanáct hodin po podání je koncentrace v plazmě na úrovni 25 %.

U retardované formy je pochopitelně uvolňování i vylučování zpomalené.

O zachycení tohoto děje se pokouší následující zobrazení a těž grafy na dalších stránkách.

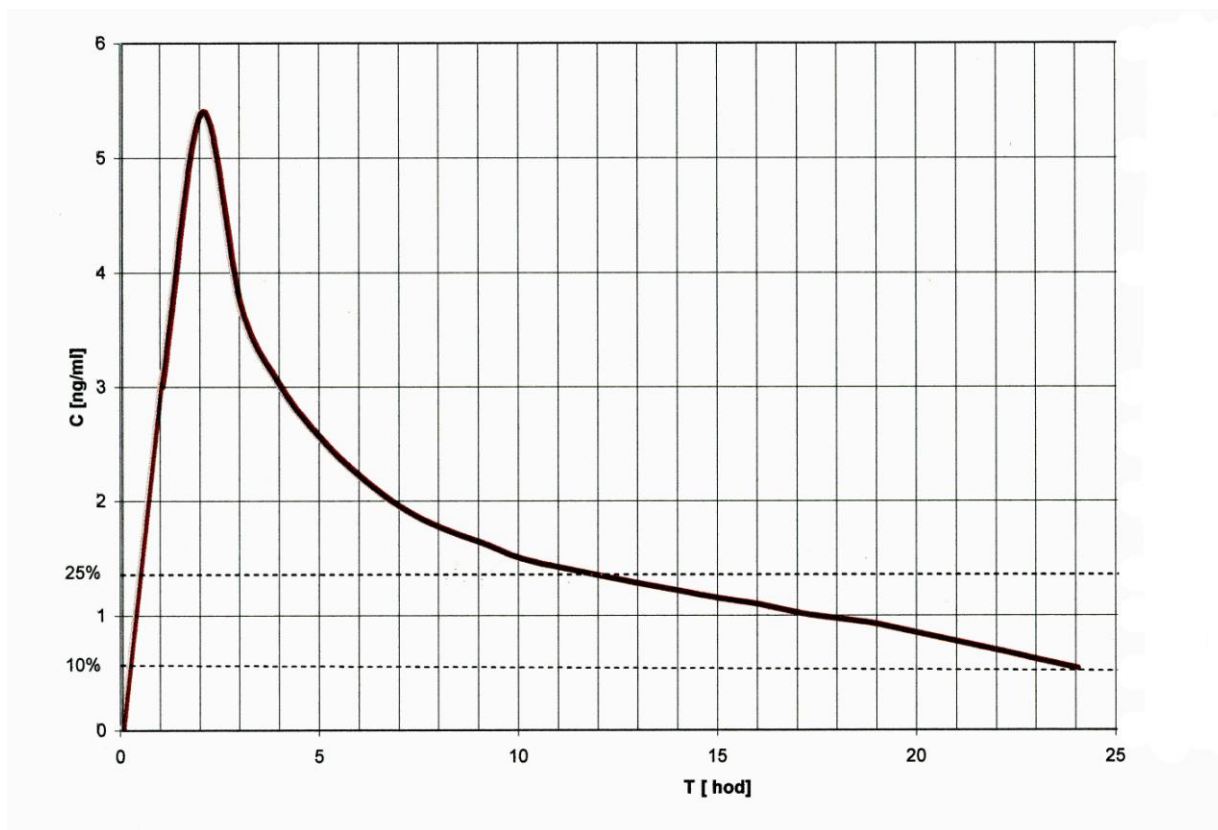


Obr. č. 13 **Distribuce pentoxifyllinu endotelem je poměrně rovnoměrná.**

Orientační znázornění farmakokinetické křivky pentoxifylinu

C= koncentrace (ng/ml)

T = čas (1 hod. = 0,5 cm)

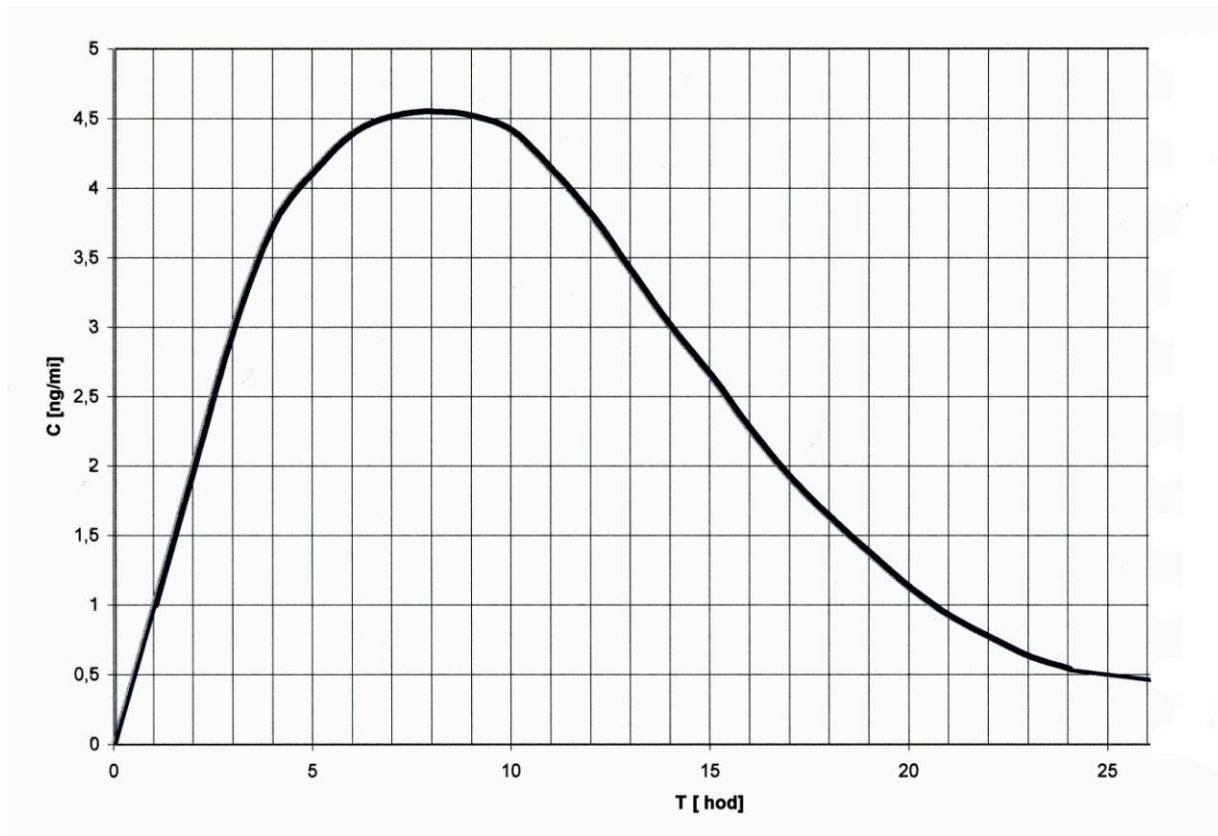


Obr. č. 14

a) **n e r e t a r d o v a n á** forma - distribuce pentoxifylinu v krvi

Dosažení maximální koncentrace v plazmě je asi 2 hodiny po podání.

Po 12. hodinách klesá na úroveň 25. procent a 90 procent se z krve vyloučí v průběhu 4 hodin.

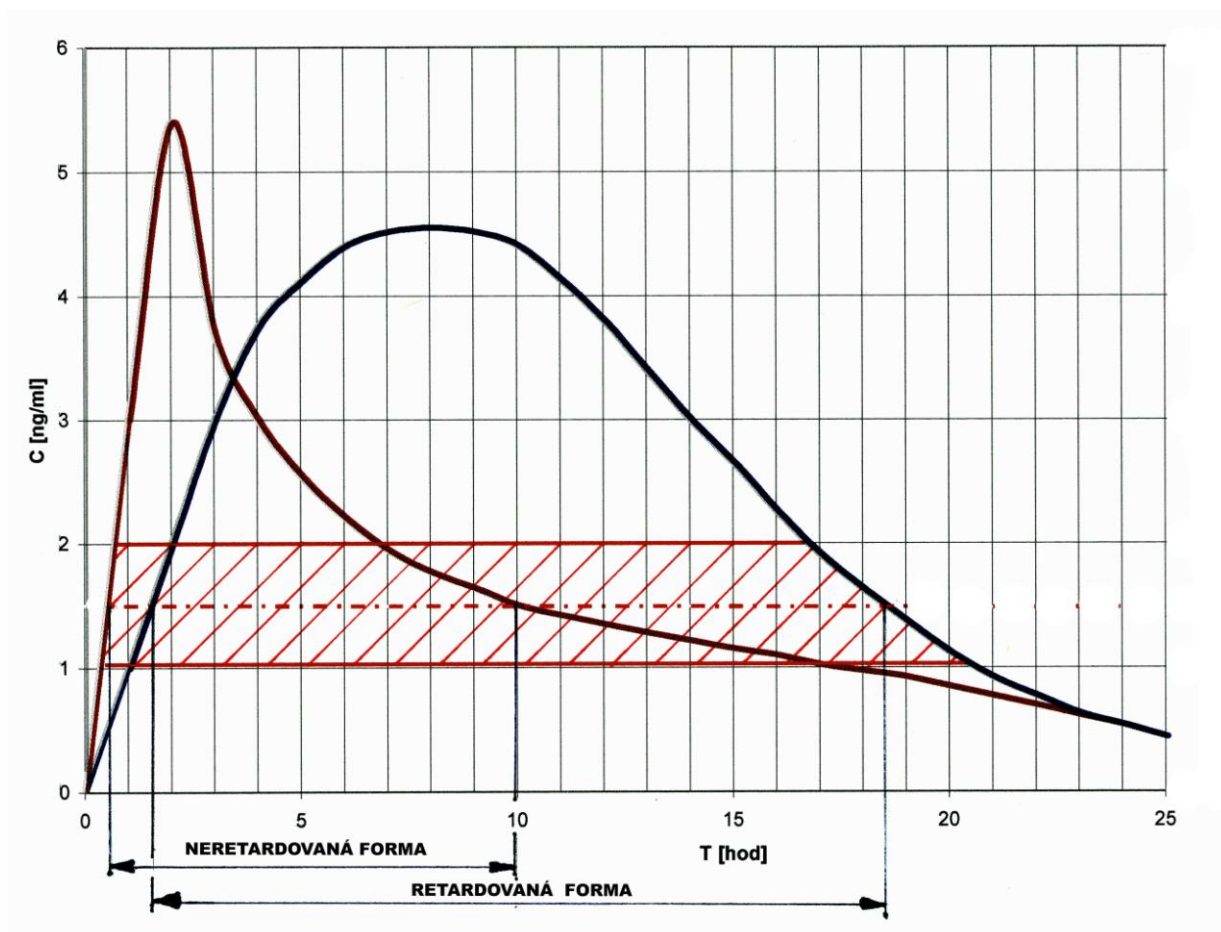


Obr. č. 15 **b) retardovaná forma**

U takto upraveného léčiva vidíme méně strmý, ne tak vysoký a časově delší nástup účinné hladiny v plazmě, která déle setrvává a rovněž její pokles je pozvolnější. Delší plocha pod křivkou - AUC (Area Under Curve) představuje větší biologickou dostupnost, tedy takovou koncentraci v plazmě, která udržuje plazmatickou dynamickou rovnováhu působení léku. Jestliže tedy v intervalu osmi hodin je podána další dávka a naváže na tuto rovnováhu, terapeutická hladina léku se udrží po žádoucí časový interval.

Pochopitelně jde pouze o názornost, poněvadž existují různé stupně retardace lékových forem.

Ve vyšších věkových skupinách pacientů se běžně podává retardovaná forma pentoxifyllinu v dávce 400 miligramů v 1 tabletě po snídani a ve druhé stejné dávce odpoledne maximálně do 15 hodin. Podle našich zkušeností při pozdějším podání, event. při přidání třetí dávky jsme ve většině případů zaznamenali nespavost až neklid.



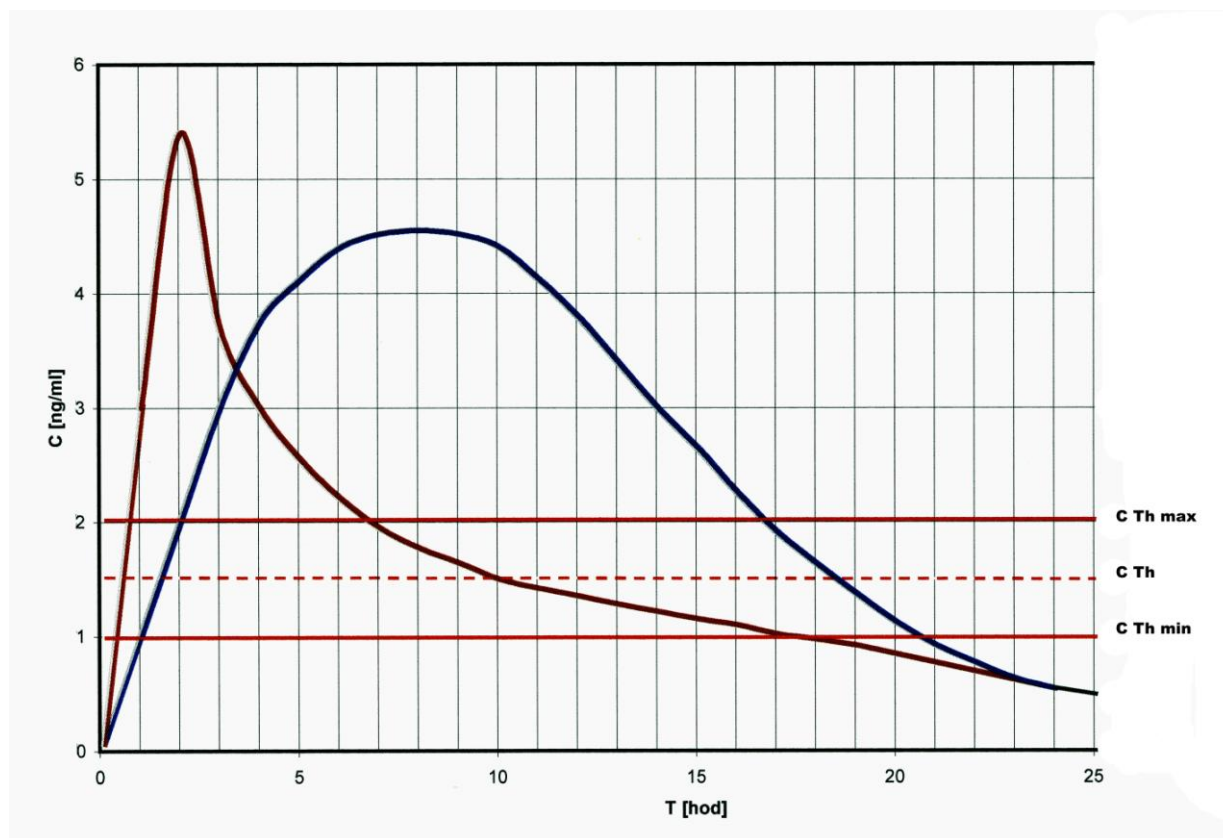
Obr. č. 16 **Orientační názorné srovnání farmakokinetických křivek neretardované a retardované formy léčiva**

Šrafování na srovnávacím grafu znázorňuje terapeutickou výhodnost použití retardované formy léčiva. Jasně tu vidíme dlouhodobější udržení účinné hladiny léku, delší AUC a zpomalené vylučování .

Vrchol u orientační křivky neretardované formy pentoxifyllinu je vyšší a nastupuje rychleji. Pak následuje strmý pokles, způsobený dřívějším rozložením léku a jeho rychlejším vylučováním.

Jednoznačně je tedy potvrzen terapeutický benefit při použití retardované formy léku.

C_{Th} = terapeutická koncentrace v plazmě
(střední hodnota)



Obr. č. 17 **Orientační vyznačení rozsahu terapeutické koncentrace (hladiny účinnosti) pentoxifyllinu**

Červeně zvýrazněný předpokládaný interval terapeutické koncentrace v plazmě se pohybuje v rozmezí 1 – 2 ng/ml (C_{Th} min. – C_{Th} max.). Z této skutečnosti je rovněž možno dobře odvodit terapeutický benefit při použití retardované formy léku v režimu dlouhodobé administrace a dosažení jeho rovnovážné koncentrace v plazmě (steady-state).

Vždy je nutno pamatovat na individuálnost dávkování a skutečnost, že účinky jiných, současně podávaných léků, se mohou navzájem ovlivňovat (Macek, K. a kol., 2006).

Zejména retardovaná forma potencuje účinek léků proti vysokému krevnímu tlaku a též léků, které snižují krevní srážlivost. Při nedodržení uvedených opatření hrozí vznik nežádoucích účinků.

Grafy č. 14., 15., 16., 17. byly zhotoveny na základě přehledu informací o pentoxifyllinu z aktuálních farmaceutických zdrojů.

3.3. FARMAKODYNAMIKA

Původním cílem indikace pentoxifyllinu bylo využití jeho vazodilatačních účinků. Klinické a experimentální práce však prokázaly, že vazodilatační účinek není rozhodující a pentoxifyllin se stal prototypem skupiny léčiv

hemoreologik.

Dnes tedy stavíme do popředí účinků pentoxifyllinu jeho působení :

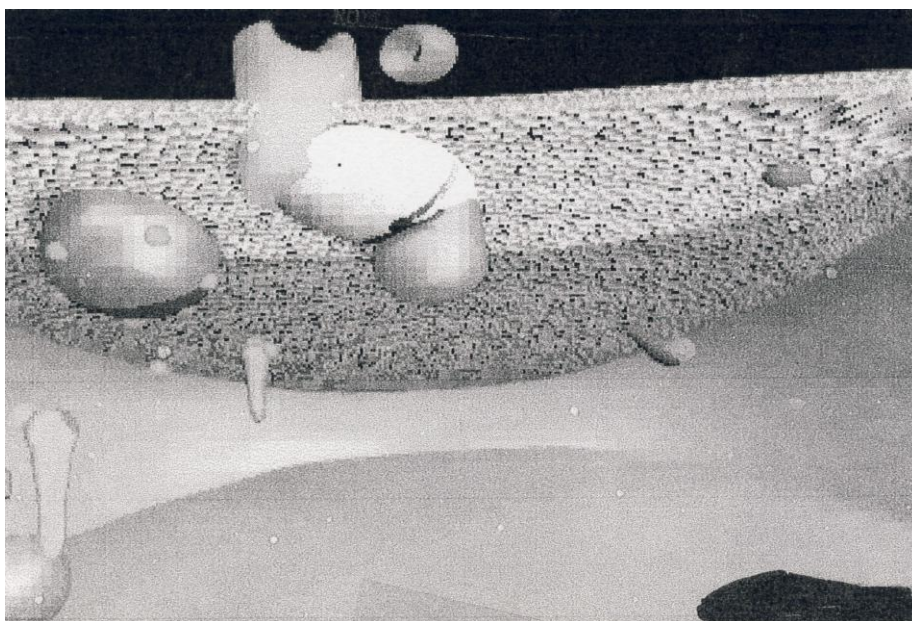
a) reologické

b) imunomodulační

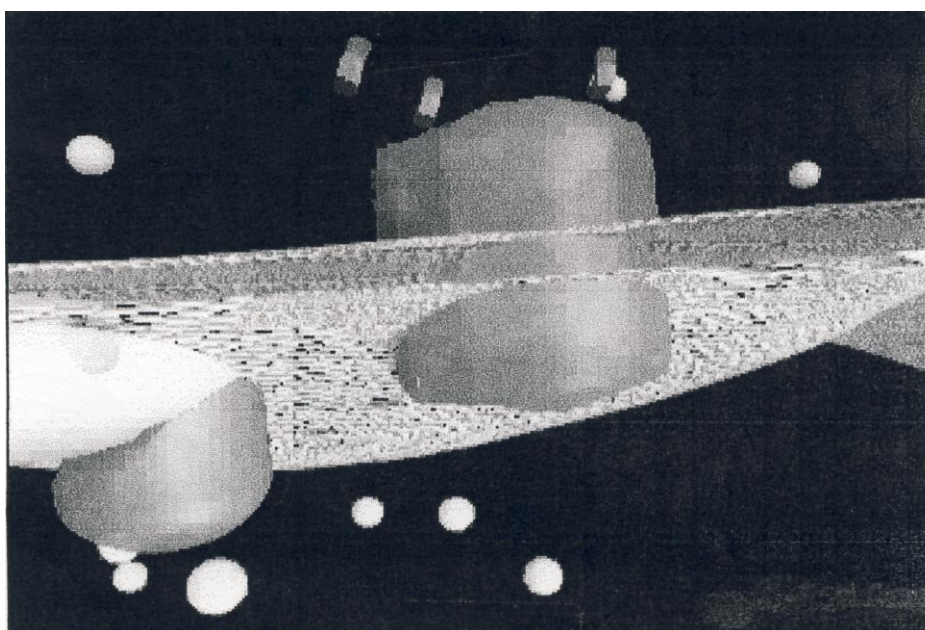
c) endotelprotektivní

d) vliv na krevní srážlivost

ad a) Reologické vlastnosti pentoxifyllinu spočívají v jeho vlivu na zvýšení elasticity erytrocytů, čímž jim umožní pružně podle potřeby měnit svůj tvar. Takto ovlivněné erytrocyty jsou schopny procházet i zúženou oblastí cévy a plnit svou funkci i při její okluzi. V procesu stárnutí ztrácí erytrocyty svou elasticitu tlumením periodického hromadění Ca^{2+} iontů aktivací Ca^{2+} dependentní transglutaminázy a hromaděním proteinů .



Obr. č. 18. **Obecný mechanismus působení léčiv – přenos biosignálu.**



Obr. č. 19. **Zobrazení se pokouší vysvětlit ovlivnění intracelurální koncentrace iontů Ca^{2+} pentoxifyllinem, který moduluje působení Ca^{2+} iontů na Ca^{2+} dependentní ATPasu. Tím dochází k inhibičnímu účinku na výstup K^+ iontů z buňky erytrocytární membrány a ke zlepšení její pružnosti.**

Jsou čtyři známé způsoby transmembránového přenosu signálu:

1. signální molekula prochází buněčnou membránou a váže se na intracelulární receptor, ovlivňující expresi genů
2. signální molekula se váže na extracelulární doménu transmembránového receptoru a aktivuje jeho cytoplazmatickou doménu k fosforylaci tyrosinových zbytků bílkovin
3. signální molekula přímo reguluje propustnost iontového kanálu
4. signální molekula se váže na povrchový receptor, spojený s efektorovým enzymem pomocí G- proteinu.

Třeba připomenout mechanismus působení ovlivněním cAMP – pentoxifyllin, a tím účinku léku na organizmus.

Tento systém působí zprostředkovaně pomocí tzv. „druhých poslů“, kterými mohou být kromě cAMP též ionty kalcia, jejichž intracelulární koncentraci pentoxifyllin ovlivňuje tak, že Ca^{2+} ionty moduluje na Ca^{2+} -dependentní ATPasu, a tím dochází k inhibičnímu účinku na výstup K^{+} iontů (jak jsme již zmínili a jak nám znázornil předchozí obrázek).

Takzvaný „druhý posel“, cAMP vzniká z ATP účinkem adenylátcyklázy a rozkládá se pomocí specifické fosfodiesterázy. Aktivita těchto dvou enzymů určuje intracelulární obsah cAMP. Fosfodiesterázu inhibují nukleotidtrifostáty, pyrofosfát, citrát a methylované xantiny, mezi které patří i pentoxifyllin.

Molekuly cAMP působí jako aktivátory proteinkináz, jejichž funkcí je tzv. kovalentní modifikací enzymů regulovat některé buněčné pochody.

Právě inhibicí fosfodiesterázy pentoxifyllinem dochází ke zvýšení aktuální koncentrace cAMP v buňce.

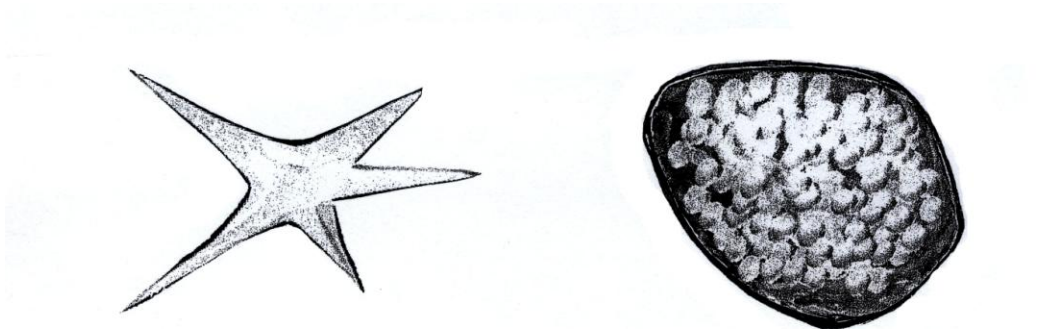
Výsledkem zvýšení pružnosti erytrocytů a zvýšení obsahu cAMP v buňkách je zlepšení průtoku krve cévním řečištěm a vyživování tkání v místech zhoršeného prokrvení, které, kromě dalších účinků pentoxifyllinu, zakládají jeho reologické působení.

ad b) Imunomodulační účinky pentoxifyllinu – zájem o ně souvisí s imunologickou teorií vzniku aterosklerózy. Ta hovoří o adhezi aktivovaných leukocytů k cévnímu endotelu s následným uvolněním lyzozomálních enzymů a s produkcí volných kyslíkových radikálů. Následují další účinky, v jejichž důsledku vznikají ireverzibilní změny endotelu a cévní stěny. V první fázi tak dochází ke kompletní dysfunkci periferní cirkulace a postupně k remodelaci cévní stěny.

Uvedená zobrazení se pokouší ukázat ovlivnění popsaného procesu pentoxifyllinem.

Obr. č. 20. **inhibice funkce polymorfonukleárů, útlum chemotaxe – vyznačena ztrnulost**

Obr. č. 21. **inhibice adheze aktivovaných leukocytů na endotel se znázorněním snížení aktivace monocytů**



- i n h i b i c e a d h e z e l e u k o c y t ů n a e n d o t e l
přestože jde o xanthinový derivát s účinkem, který je zprostředkován zvýšením intracelulární koncentrace cAMP blokádou fosfodiesterázy, na rozdíl od teofylinu blokuje adhezivitu aktivovaných leukocytů k endotelu

- i n h i b i c e d e g r a n u l a c e g r a n u l o c y t ů
úprava chemotaktické funkce poškozených neutrofilních leukocytů a inhibice exprese CD11 a CD18 antigenu na jejich membráně – tyto účinky se vysvětlují jednak inhibicí fosfodiesterázy a jednak zásahem do metabolismu kyseliny arachidonové, resp. do syntézy prostaglandinů

-inhibice aktivity monocytů a útlum chemotaxe

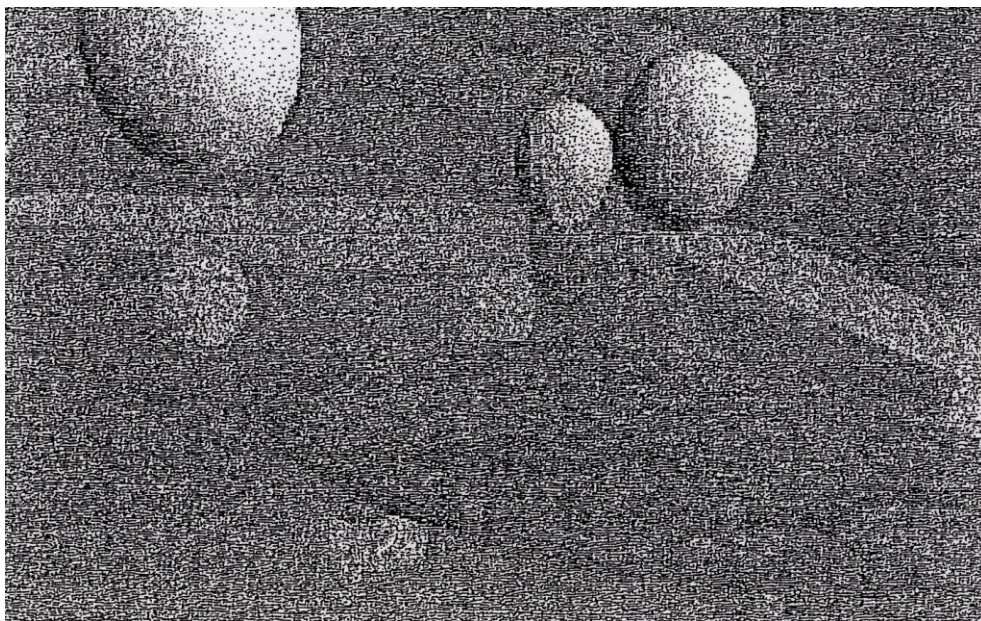
zánětlivé cytokiny jako interleukin-1 a TNF jsou produkovány monocyty a mikrofégy. Pentoxifyllin jako inhibitor fosfodiesterázy v nich inhibuje syntézu TNF alfa a tím snižuje chemotaxi polymorfonukleárů – takto omezuje poškození mikrocirkulace při septickém šoku, renálním selhání nebo zánětlivé reakci myokardu při reperfuzi infarktového ložiska

V předchozí části uvedená vysvětlení se snaží zároveň postihnout i antitrombogenní působení pentoxifyllinu.

ad c) Endotelprotektivní účinek v patogenezi zánětu hraje úlohu adheze leukocytů a migrace do tkání, které jsou zprostředkovány tzv. adhezivními molekulami na endotelu postkapilárních venul. Tyto změny ve vaskulární permeabilitě úzce souvisí s množstvím lokálně nahromaděných adhezivních leukocytů na cévním endotelu .

Pentoxifyllin inhibicí adheze a omezením extravasace makromolekul efektivně chrání vaskulární integritu v mikrocirkulaci.

V oblasti lékařského výzkumu přibývá neustále nových objevů k nahlédnutí etiopatogeneze aterosklerózy. Lepší pochopení složitých patofyziologických procesů aterogeneze poskytuje další nové a lepší možnosti léčby této hlavní civilizační nemoci, tvořící častou příčinu úmrtí a invalidity.



Obr. č. 22 **Migrace zánětlivých buněk.**
Monocyt proniká mezi buňkami endotelu.

1. V prostoru pod endotelem se LDL částice oxidují volnými radikály kyslíku a spustí lokální zánětlivou reakci.
2. Dochází k migraci monocytů i lymfocytů a k jejich adhezi na postižené místo cévy.
3. V tomto dění hrají důležitou úlohu zmnožené adhezivní molekuly, patřící do imunoglobulinové třídy (-VCAM-1-vascular cell adhesion a ICAM-1-intercellular adhesion molekule), které zprostředkují kontakt mezi endotelem a leukocytem.
4. Celý proces potencují produkty zánětlivých buněk (TNF= tumor necrosis factor alfa a IL-1=interleukin1), které podporují penetraci leukocytů do cévní stěny.

Zřejmě i oxidované produkty cholesterolu mohou zvyšovat chemotaxi leukocytů.

ad d) Vliv na krevní srážlivost

- ovlivnění trombogeneze
při porušení mikrocirkulace dochází ke zvýšení trombogenity v cévním řečišti a narůstání trombů, především v místech postižených stenózou, což pentoxifyllin redukuje buď přímo inhibicí kolagenem nebo cestou adenosinem stimulované agregace trombocytů, event ovlivněním syntézy prostacyklinu PG 12
- ovlivnění adheze destiček
a tím též agregability trombocytů stimulací syntézy a uvolněním prostacyklinu PG 12 , rovněž inhibicí tvorby tromboxanu A2
- další působení na hemokoagulaci a fibrinolýzu
dochází ke snižování patologicky zvýšené hladiny fibrinogenu a ovlivnění vlastní tvorby trombinu, snižování aktivity antiplazminu a zvyšování hladiny aktivátoru plazminogenu.

Po aktivaci GP IIb / IIIa receptorů na trombocytech dochází k interakci s fibrinogenem. Vzniká síť = bílý trombus, který obsahuje shluky destiček a vlákna fibrinogenu. Není závislý na koagulačních faktorech krve a je nevratný. Pomocí trombinu se fibrinogen mění na fibrin, jehož depozita jsou kolem a uvnitř trombu. V nich se zachycují erythrocyty a vzniká červený trombus, který je více stabilní.



Obr. č. 23. Působení na trombogenezi, hemokoagulaci a fibrinolýzu – tvorba fibrinové sítě pro definitivní trombus.

3.4. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, TOXICITA

Nežádoucí účinky

se projevují nevolností, zvracením, bolestmi a tlakem v žaludku, závratěmi, návaly tepla, svěděním a začervenáním kůže, poruchami srdečního rytmu, bolestí za hrudní kostí, snížením krevního tlaku, krvácením do kůže či sliznic.

U diabetiků, léčených inzulínem nebo perorálními antidiabetiky, může dojít při jejich kombinaci s pentoxifyllinem k nežádoucímu snížení hladiny glukózy v krvi. Proto je zapotřebí kromě dodržení výše uvedené individuálnosti dávkování sledovat i glykémii.

Toxicita

O toxicitě pentoxifyllinu nemáme mnoho informací.

Universita v Mississippi (USA) referovala ve své publikaci z roku 1999 o případu suicidia muže (54 r.), který pro tento účel použil větší množství jeho rozdrčených tablet pentoxifyllinu. Zemřel následkem masivního krvácení, zejména do splachnické oblasti. Tato skutečnost byla zjištěna při pitvě, kdy zároveň byla stanovena plazmatická koncentrace léčiva v době úmrtí. Tato činila 32,5 ng/ml.

(Clary, J. et al., 1999)

Další případ ze Santiaga de Compostela popsal v r. 2004 Medicínský institut university v Toledu (Španělsko). Jednalo se o ženu (30 r.), která k sebevraždě rovněž použila rozdrčených tablet pentoxifyllinu. Žena však současně užívala nikotinamid. I zde šlo o sekčně potvrzený hemoragický šok, rovněž s masivním krvácením do oblasti splachniku. Zjištěná plazmatická hladina léku byla v době úmrtí nad 30 ng/ml. (Suárez, J. et al., 2004)

Uvedené pracoviště se v současnosti zabývá rozsáhlou studií, při které jsou vyhodnocovány možné terapeutické kombinace pentoxifyllinu a nikotinamidu.

3.5. INDIKACE POUŽITÍ PENTOXIFYLLINU

1) Funkční a organické prokrvení končetin

- ICHDK – ischemická choroba dolních končetin
- Buergerova choroba
- Raynaudův fenomén a pod.
- podobná a kombinovaná postižení končetinových cév.

Terapeutická dávka:

600-1600 mg/den per os po dobu minimálně 6 týdnů.

2) Poruchy mozkového prokrvení

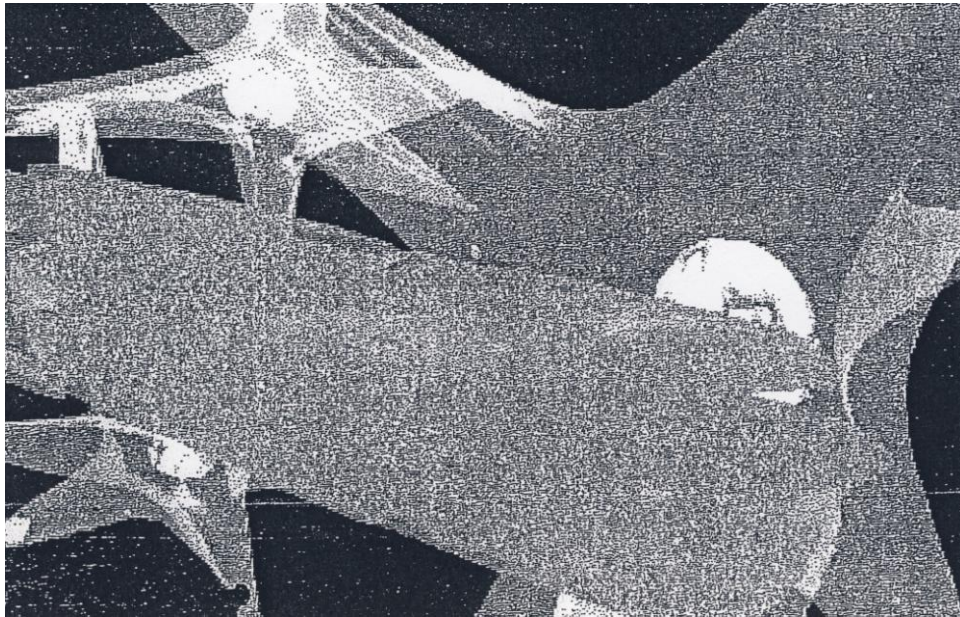
- provázené tinnitem a závratěmi
- poruchy zraku a sluchu při trofickém postižení vaskulárního původu

U poruch mozkové cirkulace nepůsobí snížený průtok postiženou oblastí v důsledku vazodilatace zdravého řečiště, neindikuje tedy vznik tzv. steal fenoménu, jak již bylo uvedeno v předchozím sdělení.

Dále nesnižuje významně systémový krevní tlak, zlepšuje cirkulaci a limituje rozsah ischemického edému. Tím vším zlepšuje energetický metabolismus a synaptickou transmisi.

Terapeutická dávka:

průměrně 1200 mg/den.



Obr. č. 24 **Působení pentoxifyllinu u poruch mozkové cirkulace bez „steal fenoménu“, kdy nedochází k odčerpání krve z postižené oblasti (pokus o zachycení).**

K zobrazením č. 11. a 24. bylo použito ilustrací z Neurologie
(Mumenthaler M., Mattle H., 2003)

3) Okluzivní onemocnění cév

- postižení kardiovaskulárního systému
- chronická renální insuficience
- endotoxémie

Hlavní roli tu hrají endotelprotektivní a neuroprotektivní účinky

(zvýšená produkce PG12, snížená produkce volných kyslíkových radikálů, cytokinů).

Imunomodulačních účinků pentoxifyllinu se zkouší doplňkově využívat na některých pracovištích v transplantační medicíně a též při imunodeficitních stavech vybraných nádorových metastáz.

V praxi se pentoxifyllin podává ve formě tablet či injekcí s různými názvy podle výrobce (Agapurin, Azupentat, Dimethyloxohexylxanthine, Durapental, Oxpentifylline, Pentilin, Pentoxifyllin, Pentoxifylline, Pentoxifyllinum, Pentoxil, Rentylin, Torental, Trental, Vazofirin, Vasonit)

Přesné dávkování určuje vždy lékař, je individuální, závislé na stavu onemocnění a organismu pacienta (věk, funkční systémy).

Pro úplnost léčby vaskulární demence zmiňuji zde ještě klasická vazodilancia první generace (např. papaverin), která v indikaci akutně vzniklé mozkové ischemie jsou dávno opuštěná. Způsobují totiž steal fenomén, a tím de facto zhoršují nejen lokální, ale i celkový stav nemocného.

Čím **rychleji** se zvládne akutní porucha mozkového prokrvení, tím lepší je prognóza postiženého ve smyslu reverzibility a následných projevů chronického postižení. (Parnetti, L., 2000, Peterová, V. a kol., 2003).

Benefit správného a rychlého lékařského postupu platí pro každou věkovou skupinu.

Je nutno zde připomenout, že vznik cévních mozkových příhod se v dnešní době posouvá do stále mladších věkových skupin (včetně dětského věku).

Na tyto skutečnosti je třeba vždy pamatovat, neboť včas zahájená správná léčba zastaví nevratné poškození a zánik mozkových buněk se všemi negativními důsledky, mezi něž spadá mimo jiné i vznik dementního syndromu, jehož klinické projevy se pohybují v oblasti vaskulární demence (Línek, V., 2003).

3.6. KONTRAINDIKACE POUŽITÍ PENTOXIFYLLINU

plynou z již uvedených nežádoucích účinků v předchozí části práce.

Jsou to:

- 1) krvácení do mozku
- 2) krvácení do sítnice
- 3) krvácení do jiných oblastí kůže a sliznic
- 4) závažnější poruchy srážlivosti krve
- 5) při přecitlivělosti na účinnou látku event. na některou z pomocných látek, obsaženou v lékové formě
- 6) vředová choroba gastroduodenální
- 7) těžší poruchy funkce jater

Pentoxifyllin použijeme pouze v případě nevyhnutelnosti u:

- a) čerstvého infarktu myokardu
- b) poruch srdečního rytmu nebo výraznější srdeční nedostatečnosti
- c) výrazně nízkého krevního tlaku

Velké opatrnosti je třeba u úplavice cukrové při současném podávání sympatolytik či anti-hypertenziv. Jak již zmíněno, vždy je tu třeba pečlivé sledování hladiny krevního cukru. Nedoporučuje se podávání léčiva v době těhotenství a kojení.

V USA a Kanadě byly vytvořeny seznamy léčiv potenciálně nevhodných ve stáří.

Tyto seznamy tvořili odborníci z oblasti akutní ambulantní a dlouhodobé geriatrické péče, dále lékaři a farmaceuti se specializací v aplikované geriatrické farmakologii, psychofarmakologii a farmakoepidemiologii.

Uvedená léčiva jsou považována za potenciálně riziková proto, že i při dobré toleranci starým pacientem mohou při náhlých změnách zdravotního stavu (dehydratace, malnutrice, pokles renálních funkcí, zhoršení srdečního selhávání a pod.) vést k toxicitě, kterou nelze předvídat z podané dávky ani z plazmatické koncentrace léčiva. Rovněž zde hraje roli jejich vysoký interakční potenciál, event. významnější kumulace v organizmu.

První seznam vytvořila v USA pracovní skupina vedená Beersem v roce 1991, rozšířen a upraven byl v roce 1997 a poslední doplněná verze byla publikována v roce 2003. V žádné z těchto verzí pentoxifyllin není uveden.

V kanadských McLeodových seznamech léčiv, potenciálně nevhodných ve stáří z roku 1997 je však pentoxifyllin zmiňován pro nedostatečně prokázanou účinnost v chronické terapii demencí.

Přestože se jedná zatím pouze o jediné seznamy léčiv, ve kterých je pentoxifyllin označen jako potenciálně nevhodný v terapii demencí, současný trend farmakoterapie, řízené Ministerstvem zdravotnictví České republiky, spočívá ve snaze o celkové omezení jeho preskripce. Zejména u vaskulárních demencí zřejmě nebude mezi doporučenými léky.

Oficiální směrnice ani pokyny v tomto směru zatím nevyšly, rovněž nebyla publikována závěrečná verze.

O celém problému je v současnosti v odborných komisích Ministerstva zdravotnictví intenzivně jednáno.

4. PRAKTICKÁ ČÁST

zahrnuje vlastní retrospektivní sledování a jeho výsledek.

Jak již bylo uvedeno, cílem této práce bylo retrospektivní vyhodnocení účinku pentoxifyllinu na symptomy pokročilé demence klinicky vaskulárního typu .

Materiál a metody

Ze 176 vybraných pacientů ve věku 75 až 91 let s průměrem 83,34 + - 3,8 let, kteří splňovali kritéria pokročilé demence (hodnota ischemického skóre podle Hachinskiho 7 a více bodů – s průměrem 11,9 +- 1,8 bodů, hodnota testů kognitivních funkcí MMSE 12 a méně bodů - s průměrem 9,47 +- 2,1 bodů, hodnota testů běžných denních činností ADL podle Barthelové 40 a méně bodů – s průměrem 24,26 +- 9,1 bodů) při trvání symptomů 6 a více měsíců.

Z uvedeného souboru bylo 135 žen (76,7 %) a 41 mužů (23,3 %). Pentoxifyllinovou větev tvořilo 69 žen (76,7 %) a 21 mužů (23,3 %), placebová větev měla 66 žen (76,7 %) a 20 mužů (23,3 %)

Soubory žen i mužů byly dále rozděleny podle stupně dosaženého vzdělání. Z celkového počtu 69 žen měly:

a) v pentoxifyllinové větvi:

- vysokoškolské vzdělání 2
- středoškolské vzdělání s maturitou 3
- středoškolské vzdělání bez maturity 6
- základní vzdělání a vyučení 58

b) v placebové větvi :

- vysokoškolské vzdělání 3
- středoškolské vzdělání s maturitou 4
- středoškolské vzdělání bez maturity 7
- základní vzdělání a vyučení 52

U mužů byla situace v dosaženém vzdělání následující :

a) v pentoxifyllinové větvi :

- vysokoškolské vzdělání	3
- středoškolské vzdělání s maturitou	4
- středoškolské vzdělání bez maturity	2
- základní vzdělání a vyučení	12

b) v placebové větvi :

- vysokoškolské vzdělání	2
- středoškolské vzdělání s maturitou	2
- středoškolské vzdělání bez maturity	3
- základní vzdělání a vyučení	13

Podrobnější sdělení :

U devadesáti sledovaných osob se splněnými kritérii pokročilé demence byl pentoxifyllin podáván 2x 400 mg v retardované tabletě denně průměrně 12 měsíců. Jak je již zmíněno v předchozím textu, byl lék podáván v první dávce po snídani a ve druhé dávce odpoledne kolem 14,00 hodin (maximálně do 15,00 hodin), abychom se vyhnuli případné nespavosti až neklidu nemocných.

Zbýlých 86 pacientů, kteří pentoxifyllin nedostávali, jsme použili jako kontrolní skupinu. Jako placebo jim byly podávány tablety umělého sladidla ve stejném čase jako retardované tablety pentoxifyllinu.

Obě skupiny byly dále rozděleny podle pohlaví a podle stupně dosaženého vzdělání.

Ze sledování jsme vyloučili nemocné s deliriem a manifestní depresí, též s jinými chorobami, které způsobují demenci. Rovněž byli vyloučeni ti, kteří dostávali jiné vazodilatační a hemoreologické látky.

Byli ponecháni pacienti s terapií hypertenze a dalších přidružených onemocnění.

Z vedlejší léčby všichni sledovaní dostávali buď ASA v dávce průměrně 100 mg denně nebo warfarin podle účinného INR (2,0-3,0).

Ve všech skupinách jsme sledovali mortalitu a její příčiny, cerebrovaskulární komplikace, ischemické skóre podle Hachinského, změny testů kognitivních funkcí MMSE a testu běžným denních činností ADL podle Barthelové po dobu 12 měsíců.

Taktéž jsme si všímali případných nežádoucích účinků uvedené terapie.

U každého sledovaného pacienta ve všech skupinách jsme zaznamenali rovněž rizikové faktory vaskulární demence a přidružená onemocnění.

Dále jsme zdokumentovali terapii sledovaných souborů a rozdělili skupiny podle užívaných léčivých přípravků.

Ke zhodnocení statistické signifikace výsledků posloužil t-test a x²-test s užitím statistického softwaru Microsoft.

Výsledky a vývoj hlavních retrospektivně sledovaných parametrů zobrazují tabulky na následujících stránkách.

4.1. SOUBOR NEMOCNÝCH ZAŘAZENÝCH DO STUDIE S PENTOXIFYLLINEM, VÝBĚR

Tab. 4

soubor pacientů zařazených do studie	celkový počet n = 176	věk 75-91 let prům. věk 83,34 +-3,8 let 95% CI(82,77-83,91)	hodnocení rozdílu středních hodnot p nepárovým T testem a jeho statistická spo- lehlivost 0,95 % a více
pohlaví	muži 41 (23,3%)	ženy 135 (76,7%)	
skupiny studie po randomizaci	pentoxifyllinová větev	placebová větev	
celkový počet pa- centů ve skupině	90	86	
průměrný věk	83,33+-3,7 let 95%CI (82,56 až 84,11)	83,30+-4,0 let 95%CI (82,45 až 84,15)	
muži	21 (23,3 %)	muži 20 (23,3 %)	p = 0,99 NS
ženy	69 (76,7 %)	ženy 66 (76,7 %)	p = 0,99 NS
dávkování sledova- né látky	pentoxifyllin ret. 800 mg/den 400 - 0 – 400	placebo:tablety umělého sladidla 1 - 0 - 1	
doba sledování souborů	v pentoxifyllinové větvi 12 měsíců	v placebové větvi 12 měsíců	

Tab. 4 – pokračování

počet pacientů, u nichž byla dokon- čena studie celkem		v pentoxifyllinové větví	v placebové větví		
		79 (87,8 %)	76 (88,4 %)	p = 0,90	NS
	muži	16 (76,2 %)	16 (75,0 %)	p = 0,77	NS
	ženy	63 (91,3 %)	60 (90,9 %)	p = 0,94	NS
mortalita ve skupi- nách celkem		v pentoxifyllinové větví 11(12,2%)	v placebové větví 10 (11,6%)	p = 0,90	NS
	muži	5 (23,8%)	4 (20,0%)	p = 0,77	NS
	ženy	6 (8,7 %)	6 (9,1 %)	p = 0,99	NS
příčiny mortality:		v pentoxifyllinové větví	v placebové větví		
cerebrovaskulární		5 (45,5 %)	4 (40,0 %)	p = 0,80	NS
kardiovaskulární		3 (27,3 %)	2 (20,0 %)	p = 0,70	NS
infekční		2 (18,2 %)	2 (20,0 %)	p = 0,92	NS
ostatní		1 (9,1 %)	2 (20,0 %)	p = 0,48	NS
cerebrovaskulární komplikace během 12- měsíčního sledo- vání celkem		v pentoxifyllinové větví 26 (28,9 %)	v placebové větví 24 (27,9 %)	p = 0,89	NS
	CMP	11 (12,2 %)	10 (11,6 %)	p = 0,90	NS
	TIA	12 (13,3 %)	12 (14,0 %)	p = 0,90	NS
	ostatní	3 (3,3 %)	2 (2,3 %)	p = 0,69	NS

Tab. 4 – pokračování

splnění kritérií po- kročilé demence vaskulárního typu před zahájením stu- die :	v pentoxifyllinové větví	v placebové větví	
-klas.klinická kritéria	90 (100 %)	86 (100 %)	
-trvání 6 a více měsíců	90 (100 %)	86 (100 %)	
-MMSE test 12 a méně bodů	90 (100 %)	86 (100 %)	
	průměr 9,51 +- 2,0 bodů 95 % CI (9,10-9,92)	průměr 9,43 +- 2,3 bodů 95 % CI (8,95-9,91)	p = 0,59 NS
ischemické skóre dle Hachinského 7 a více bodů	90 (100 %) průměr 11,83 +- 1,8 bodů 95 % CI (11,45-12,22)	86 (100 %) průměr 11,98 +- 1,8 bodů 95 % CI (11,59-12,36)	p = 0,67 NS
test ADL dle Barthela 40 a méně bodů	90 (100 %) průměr 24,44 +- 9,0 bodů 95 % CI (22,56-26,32)	86 (100 %) průměr 24,1 +- 9,3 bodů 95 % CI (22,1-26,1)	p = 0,61 NS
vyloučení manifestní deprese	90 (100 %)	86 (100 %)	
vyloučení deliria	90 (100 %)	86 (100 %)	

Tab. 4 - pokračování

absence jiné choroby, způsobující demenci	90 (100 %)	86 (100 %)
--	--------------	--------------

hlavní sledované para- metry studie	v pentoxifyllinové větvi MMSE, ADL	v placebové větvi MMSE, ADL
--	--	-----------------------------------

nežádoucí účinky terapie	v pentoxifyllinové větvi 0 (0 %)	v placebové větvi 0 (0 %)
-----------------------------	--	-----------------------------------

N S = nesignifikantní, tj. statisticky nevýznamný rozdíl : p vyšší než 0,05

S = signifikantní, tj. statisticky významný rozdíl: p=0,05 a nižší

Rizikové faktory vaskulární demence a přidružená onemocnění ve skupinách .

Tab. 5

rizikové faktory a přidružená onemocnění	v pentoxifyllinové větví	v placebové větví	hodnocení rozdílu středních hodnot p nepárovým T testem a jeho statistická spo- lehlivost 0,95 % a více
v anamnéze			
CMP (cévní mozková příhoda) nebo TIA (tranzitorní ische- mická ataka)	82 (91,1 %)	77 (89,5 %)	p = 0,72 NS
hypertenzní nemoc	78 (86,7 %)	73 (84,9 %)	p = 0,73 NS
projevy aterosklerózy :	79 (87,8 %)	76 (88,4 %)	p = 0,90 NS
1) ICHS (ischemická choroba srdeční)	53 (58,9 %)	52 (60,5 %)	p = 0,83 NS
2) ICHDK (ischemická choroba dol.končetin)	11 (12,2 %)	12 (14,0 %)	p = 0,73 NS
3) jiné	15 (16,7 %)	12 (14,0 %)	p = 0,62 NS
hyperlipidémie	47 (52,2 %)	48 (55,8 %)	p = 0,63 NS
diabetes mellitus	43 (47,8 %)	45 (52,3 %)	p = 0,55 NS
kouření cigaret (v současnosti nebo anamnesticky)	17 (18,9 %)	14 (16,3 %)	p = 0,65 NS
plicní onemocnění	13 (14,4 %)	13 (15,1 %)	p = 0,90 NS
kardiální insuficience	14 (15,6 %)	12 (14,0 %)	p = 0,76 NS
anémie normocytární	2 (2,2 %)	3 (3,5 %)	p = 0,61 NS

Terapie sledovaných souborů :

Tab. 6

skupiny léčivých přípravků užívaných sledovanými soubory	v pentoxifyllinové větví	v placebové větví	hodnocení rozdílu středních hodnot p nepárovým T testem a jeho statistická spo- lehlivost 0,95 % a více
antiagregační terapie	82 (91,1 %)	77 (89,5 %)	p = 0,72 NS
antikoagulační terapie	8 (8,9 %)	9 (10,5 %)	p = 0,72 NS
kardiotonika	9 (10,0 %)	7 (8,1 %)	p = 0,67 NS
hypolipidemika celkem, z toho	47 (52,2 %)	48 (55,8 %)	p = 0,63 NS
1) statiny	41 (45,6 %)	43 (50,0 %)	p = 0,55 NS
2) fibráty	6 (6,7 %)	5 (5,8 %)	p = 0,82 NS
antihypertenziva	78 (86,7 %)	73 (84,9 %)	p = 0,73 NS
diuretika	23 (25,6 %)	25 (29,1 %)	p = 0,60 NS
beta-blokátory	34 (37,8 %)	31 (36,0 %)	p = 0,81 NS
blokátory kalciových kanálů	31 (34,4 %)	33 (38,4 %)	p = 0,59 NS
ACE-inhibitory a inhibitory AT1 recep- torů pro angiotenzin II	42 (46,7 %)	36 (41,9 %)	p = 0,52 NS

Tab. 6 – pokračování

antidiabetika celkem,	29 (32,2 %)	31 (36,0 %)	p = 0,59	NS
z toho				
1) deriváty sulfonylurey	18 (20,0 %)	22 (25,6 %)	p = 0,38	NS
2) inzuliny	11 (12,2 %)	9 (10,5 %)	p = 0,71	NS

atypická neuroleptika	19 (21,1 %)	21 (24,4 %)	p = 0,60	NS
-----------------------	---------------	---------------	----------	----

antiparkinsonika	8 (8,9 %)	9 (10,4 %)	p = 0,72	NS
------------------	-------------	--------------	----------	----

antiastmatika	10 (11,1 %)	12 (14,0 %)	p = 0,57	NS
---------------	---------------	---------------	----------	----

antianemika	2 (2,2 %)	3 (3,5 %)	p = 0,61	NS
-------------	-------------	-------------	----------	----

Kritéria ischemického skóre podle Hachinského ve sledovaných souborech .

Tab. 7

kritéria ischemického skóre podle Hachinského	v pentoxifyllinové větvi	v placebové větvi	hodnocení rozdílu středních hodnot p nepárovým T testem a jeho statistická spolehlivost 0,95 % a více
náhlý začátek	66 (73,3 %)	61 (70,9 %)	p = 0,72 NS
postupující deteriorace kognitivních schopností	24 (26,7 %)	21 (24,4 %)	p = 0,73 NS
fluktuující průběh	64 (71,1 %)	59 (68,6 %)	p = 0,72 NS
noční zmatenost	47 (52,2 %)	48 (55,8 %)	p = 0,63 NS
relativně zachovalá osobnost	29 (32,2 %)	26 (30,2 %)	p = 0,78 NS
deprese	9 (10,0 %)	7 (8,1 %)	p = 0,67 NS
somatické potíže	63 (70,0 %)	59 (68,6 %)	p = 0,84 NS

Tab. 7 – pokračování

emoční labilita	48 (53,3 %)	42 (48,8 %)	p = 0,55	NS
-----------------	---------------	---------------	----------	----

hypertenze v anamnéze či v současnosti	78 (86,7 %)	73 (84,9 %)	p = 0,73	NS
---	---------------	---------------	----------	----

cévní mozková příhoda v anamnéze	82 (91,1 %)	77 (89,5 %)	p = 0,72	NS
-------------------------------------	---------------	---------------	----------	----

jiné známky aterosklerózy (extracerebrální)	79 (87,8 %)	76 (88,4 %)	p = 0,90	NS
--	---------------	---------------	----------	----

ložiskové neurologické příznaky	47 (52,2 %)	41 (47,7 %)	p = 0,55	NS
------------------------------------	---------------	---------------	----------	----

ložiskový neurologický nález	69 (76,7 %)	71 (82,6 %)	p = 0,33	NS
---------------------------------	---------------	---------------	----------	----

celkový průměr ischemického skóre	11,83±-1,8 bodů 95 % CI (11,45-12,22)	11,98± -1,8 bodů 95 % CI (11,59- 12,36)	p = 0,67	NS
--------------------------------------	---	---	----------	----

PS : nepárovým T testem statisticky významný rozdíl středních hodnot ischemického skóre podle Hachinského nebyl prokázán .

NINDS- AIREN kritéria pro vaskulární demenci ve sledovaných souborech pacientů .

Tab. 8

kritéria pro vaskulární demenci	v pentoxifylinové větvi	v placebové větvi	hodnocení rozdílu středních hodnot p nepárovým T testem a jeho statistická spolehlivost 0,95 % a více	
dementní syndrom	90 (100 %)	86 (100 %)		
cerebrovaskulární onemocnění, prokázané anamnézou, vyšetřením nebo zobrazovacími technikami (CT = počítačová tomografie a MR = magnetická rezonance)	90 (100 %)	86 (100 %)		
rozvoj demence do tří měsíců po cévní mozkové příhodě	71 (78,9 %)	69 (80,2 %)	p = 0,82	NS
fluktuující průběh, stupňovitá progresse	76 (84,4 %)	72 (83,7 %)	p = 0,90	NS
časné poruchy chůze	67 (74,4 %)	61 (70,9 %)	p = 0,60	NS
časné pády	53 (58,9 %)	55 (64,0 %)	p = 0,44	NS

Tab. 8 - pokračování

inkontinence moči	71 (78,9 %)	68 (79,1 %)	p = 0,98	NS
pseudobulbární syndrom	31 (34,4 %)	27 (31,4 %)	p = 0,67	NS
změny osobnosti a nálady	78 (86,7 %)	79 (91,9 %)	p = 0,27	NS
fokální neurologický nález, nepotvrzený zobrazovací- mi metodami	58 (64,4 %)	52 (60,5 %)	p = 0,59	NS
nepřítomnost časové závislosti mezi cévní mozkovou příhodou a demencí	19 (21,1 %)	17 (19,8 %)	p = 0,83	NS
pomalý nástup, variabilní průběh, prokázané cerebrova- skulární onemocnění	14 (15,6 %)	14 (16,3 %)	p = 0,90	NS
klinická kritéria pro vaskulární demenci včetně pravděpodobné a možné vaskulární demence	90 (100 %)	86 (100 %)		
absence jiné choroby, způsobující demenci	90 (100 %)	86 (100 %)		

Tab. 9**Skupiny pacientů podle věku a pohlaví zařazené do sledování**

pohlaví	v pentoxifyllinové větví	v placebové větví	hodnocení rozdílů mezi oběma větvemi
muži			
celkový věk	80 +-2,9 roků 95 % CI (79,0-81,67)	80+-3,7 roků 95 % CI (78,62-82,08)	NS
průměrný věk	80,33	80,35	
ženy			
celkový věk	84+-3,4 roků 95 % CI (83,42-85,67)	84+-3,7 roků 95 % CI (82,23-85,04)	NS
průměrný věk	84,25	84,14	
rozdíl mezi muži a ženami	pentoxifyllinová větev p= 0,028	placebová větev p= 0,048	S S

Závěr:

Při hodnocení rozdílů mezi všemi skupinami mužů a žen jak v pentoxifyllinových, tak v placebových větvích bylo p nižší než 0,05 a byl tedy zaznamenán signifikantní rozdíl. Tento poznatek podporuje známý rychlejší nástup aterosklerotických změn a z nich plynoucích komplikací u mužů.

4.2. VÝSLEDKY ISCHEMICKÉHO SKÓRE DLE HACHINSKÉHO VE SLEDOVANÝCH SOUBORECH

Tab. 10

pohlaví	v pentoxifyllinové větví	v placebové větví	hodnocení rozdílů mezi oběma větvemi podle pohlaví
muži	12,62±1,8 95 % CI (11,79-13,45)	12,55±1,8 95 % CI (11,71-13,39)	NS
ženy	11,61±1,8 95 % CI (11,18-12,04)	11,79±1,8 95 % CI (11,35-12,23)	NS
hodnocení rozdílů mezi muži a ženami ve skupinách :			
muži	p nižší než 0,05	p vyšší než 0,05	S + NS
ženy	p vyšší než 0,05	p vyšší než 0,05	NS + NS

Závěr :

Při hodnocení rozdílů mezi všemi skupinami mužů a žen jak v pentoxifyllinových , tak v placebových větvích byl zjištěn signifikantní rozdíl jen v pentoxifyllinové větví u mužů, kteří měli vyšší ischemické skóre. Toto velmi pravděpodobně souvisí s větší pokročilostí aterosklerózy u mužů.

Výsledky vstupního MMSE u obou sledovaných větví a hodnocení jejich rozdílů.

Tab. 11

hodnoty testu MMSE	v pentoxifyllinové větví	v placebové větví	hodnocení rozdílů mezi oběma větvemi podle pohlaví
muži	9,81±1,1 bodů 95 % CI (9,30-10,32)	9,70±1,2 bodů 95 % CI (9,13-10,27)	NS
ženy	9,41±2,1 bodů 95 % CI (8,90-9,91)	9,42±2,4 bodů 95 % CI (9,84-10,01)	NS
hodnocení rozdílů mezi muži a ženami v každé větvi	NS	NS	

Závěr :

Mezi všemi sledovanými hodnotami a) u obou větví b) u obou pohlaví nebyly při hodnocení vstupního MMSE zjištěny signifikantní rozdíly (p bylo vždy vyšší než 0,05).

Výsledky hodnocení testu MMSE po 12 měsících sledování.

Tab. 12

hodnoty test MMSE	v pentoxifyllinové větvi	v placebové větvi	hodnocení rozdílů mezi oběma větvemi podle pohlaví
muži	6,31±1,4 bodů 95 % CI (5,57-7,06)	6,31±1,7 bodů 95 % CI (5,43-7,20)	NS
ženy	5,83±2,4 bodů 95 % CI (5,23-6,42)	5,77±2,5 bodů 95 % CI (5,13-6,40)	NS
hodnocení rozdílů mezi muži a ženami v každé větvi	NS	NS	

Závěr :

Mezi všemi sledovanými hodnotami

a) mezi muži a ženami v každé skupině

b) v každé větvi podle pohlaví

nebyly po 12 měsících sledování při hodnocení testu MMSE zjištěny signifikantní rozdíly (p bylo vždy vyšší než 0,05).

4.3. HODNOCENÍ POKLESU HODNOT TESTU MMSE PO 12 MĚSÍCÍCH V OBOU SLEDOVANÝCH SKUPINÁCH PODLE POHLAVÍ .

Tab. 13

pokles testu MMSE	v pentoxifylinové větví	v placebové větví	hodnocení rozdílů poklesu hodnot testu MMSE v obou větvích podle pohlaví
muži	3,63±1,5 bodů 95 % CI (2,83-4,42)	3,38±1,7 bodů 95 % CI (2,44-4,31)	NS
ženy	3,74±1,0 bodů 95 % CI (3,48-4,0)	3,62±1,1 bodů 95 % CI (3,32-3,91)	NS
hodnocení rozdílů poklesu hodnot testu MMSE mezi muži a ženami v každé větví			
	NS	NS	

Závěr :

Mezi sledovanými poklesy hodnot testu MMSE a) v obou skupinách b) podle pohlaví nebyly po 12 měsících hodnocení poklesu zjištěny signifikantní rozdíly (p bylo vždy vyšší než 0,05).

Hodnocení rozdílů testu MMSE na začátku a po 12 měsících sledování v obou skupinách podle pohlaví

Tab. 14

1) skupiny mužů

muži	v pentoxifylinové větvi	v placebové větvi	hodnocení rozdílů testu MMSE mezi oběma větvemi
hodnoty MMSE na začátku sledování	9,81+-1,1 bodů 95 % CI (9,30-10,32)	9,70+-1,2 bodů 95 % CI (9,13-10,27)	NS
hodnoty MMSE po 12 měsících sledování	6,31+-1,4 bodů 95 % CI (5,57-7,06)	6,31+-1,7 bodů 95 % CI (5,43-7,20)	NS
hodnocení rozdílů hodnot MMSE na začátku sledování a po 12 měsících v každé větvi	p nižší než 0,05	p nižší než 0,05	S+S

Závěr :

- a) Při hodnocení rozdílů hodnot testu MMSE na začátku a po 12 měsících sledování byl zjištěn signifikantní rozdíl ve skupinách mužů v každé větvi .
- b) Při hodnocení rozdílů hodnot testu MMSE mezi oběma větvemi u mužů nebyl zjištěn signifikantní rozdíl na začátku i po 12 měsících sledování .

Tab. 14 - pokračování**2) skupiny žen**

ženy	v pentoxifyllinové větvi	v placebové větvi	hodnocení rozdílů testu MMSE mezi oběma větvemi
hodnoty MMSE na začátku sledování	9,41+-2,1 bodů 95 % CI (8,90-9,91)	9,42+-2,4 bodů 95 % CI (8,84-10,01)	NS
hodnoty MMSE po 12 měsících sledování	5,83+-2,4 bodů 95 % CI (5,23-6,42)	5,77+-2,5 bodů 95 % CI (5,13-6,40)	NS
hodnocení rozdílů hodnot MMSE na začátku sledování a po 12 měsících v každé větvi	p nižší než 0,05	p nižší než 0,05	S+S

Závěr :

- a) Při hodnocení rozdílů hodnot testu MMSE na začátku a po 12 měsících sledování byl zjištěn signifikantní rozdíl ve skupinách žen v každé větvi .
- b) Při hodnocení rozdílů hodnot testu MMSE mezi oběma větvemi u žen nebyl zjištěn signifikantní rozdíl na začátku i po 12 měsících sledování .

Hodnocení testu ADL ve sledovaných skupinách na začátku sledování :

1) mezi pohlavími v každé skupině obou větví

2) mezi oběma větvemi podle pohlaví

Tab.15

pohlaví	hodnoty testu ADL v pentoxifylinové větvi	hodnoty testu ADL v placebové větvi	hodnocení rozdílů testu ADL na začátku sledování mezi oběma větvemi podle pohlaví
muži	26,0+-11,0 bodů 95 % CI (21,1-30,8)	26,0+-9,3 bodů 95 % CI (21,7-30,3)	NS
ženy	24,0+-8,5 bodů 95 % CI (22,0-26,0)	23,6+-9,2 bodů 95 % CI (21,4-25,9)	NS
hodnocení rozdílů testu ADL na začátku sledování mezi muži a ženami v každé sledované skupině :			
muži	p vyšší než 0,05	p vyšší než 0,05	NS + NS
ženy	p vyšší než 0,05	p vyšší než 0,05	NS + NS

Závěr :

- 1) Při hodnocení rozdílů testu ADL na začátku sledování každé skupiny mužů i žen v obou větvích nebyl mezi nimi zjištěn signifikantní rozdíl .
- 2) Při hodnocení rozdílů testu ADL na začátku sledování mezi oběma větvemi podle pohlaví nebyl zjištěn signifikantní rozdíl

Hodnocení testu ADL ve sledovaných skupinách podle pohlaví po 12 měsících sledování:

1) mezi pohlavími v každé skupině obou větví

2) mezi oběma větvemi podle pohlaví

Tab. 16

pohlaví	hodnoty testu ADL v pentoxifylinové větvi	hodnoty testu ADL v placebové větvi	hodnocení rozdílů testu ADL po 12 měsících mezi oběma větvemi podle pohlaví
muži	12,5+-7,5 bodů 95 % CI (8,5-16,5)	10,6+-5,7 bodů 95 % CI (7,6-13,7)	NS
ženy	12,7+-10,0 bodů 95 % CI (10,2-15,2)	12,8+-9,5 bodů 95 % CI (10,4-15,3)	NS
hodnocení rozdílů testu ADL po 12 měsících sledování mezi muži a ženami v každé sledované skupině :			
muži	p vyšší než 0,05	p vyšší než 0,05	NS + NS
ženy	p vyšší než 0,05	p vyšší než 0,05	NS + NS

Závěr :

- 1) Při hodnocení rozdílů testu ADL po 12 měsících sledování každé skupiny mužů i žen v obou větvích nebyl mezi nimi zjištěn signifikantní rozdíl .
- 2) Při hodnocení rozdílů testu ADL po 12 měsících sledování mezi oběma větvemi podle pohlaví nebyl zjištěn signifikantní rozdíl.

Hodnocení rozdílů poklesu testů ADL na začátku a po 12 měsících sledování v obou skupinách podle pohlaví .

Tab. 17

pohlaví	v pentoxifylinové větvi	v placebové větvi	hodnocení rozdílů poklesu testů ADL mezi oběma větvemi na začátku a po 12 mě- sících sledování
muži	12,0+-4,1 bodů 95 % CI (9,70-14,30)	12,5+-8,2 bodů 95 % CI (8,10-16,90)	NS
ženy	13,89+-7,7 bodů 95 % CI (11,95-15,83)	13,8+-8,0 bodů 95 % CI (11,80-15,90)	NS
hodnocení rozdílů poklesu testů ADL v každé větvi			
	NS	NS	
na začátku a po 12 mě- sících sledování			

Závěr :

- a) Při hodnocení poklesu hodnot testů ADL v každé sledované větvi na začátku a po 12 měsících sledování nebyl zjištěn signifikantní rozdíl (p bylo vždy vyšší než 0,05) .
- b) Rovněž při hodnocení poklesu hodnot testů ADL mezi oběma větvemi podle pohlaví na začátku a po 12 měsících sledování nebyl zjištěn signifikantní rozdíl (p bylo vždy vyšší než 0,05)

Hodnocení rozdílů hodnot testů ADL na začátku a po 12 měsících sledování v obou skupinách a v obou větvích podle pohlaví .

Tab. 17 - pokračování

1) skupiny mužů

muži	v pentoxifyllinové větvi	v placebové větvi	hodnocení rozdílů testů ADL mezi oběma větvemi
hodnoty testů ADL na začátku sledování	26,0±11,0 bodů 95 % CI (21,10-30,80)	26,0±9,3 bodů 95 % CI (21,70-30,30)	NS
hodnoty testů ADL po 12 měsících sledování	12,5±7,5 bodů 95 % CI (8,50-16,50)	10,6±5,7 bodů 95 % CI (7,60-13,70)	NS
hodnocení rozdílů změny hodnot testů ADL na začátku a a po 12 měsících sledování v každé větvi	p nižší než 0,05 signifikantní	p nižší než 0,05 signifikantní	S + S

Závěr :

- a) Při hodnocení rozdílů hodnot testů ADL na začátku a po 12 měsících sledování byl zjištěn signifikantní rozdíl ve skupinách mužů v každé větvi .
- b) Při hodnocení rozdílů hodnot testů ADL mezi oběma větvemi u mužů , jak na začátku, tak i po 12 měsících sledování, nebyl zjištěn signifikantní rozdíl .

Hodnocení rozdílů hodnot testů ADL na začátku a po 12 měsících sledování v obou skupinách a v obou větvích podle pohlaví .

Tab. 17 - pokračování

1) skupiny žen

ženy	v pentoxifyllinové větvi	v placebové větvi	hodnocení rozdílů testů ADL mezi oběma větvemi
hodnoty testů ADL na začátku sledování	24,0+-8,5 bodů 95 % CI (22,0-26,0)	23,6+-9,2 bodů 95 % CI (21,40-25,90)	NS
hodnoty testů ADL po 12 měsících sledování	12,7+-10,0 bodů 95 % CI (10,20-15,20)	12,8+-9,5 bodů 95 % CI (10,40-9,50)	NS
hodnocení rozdílů změny hodnot testů ADL na začátku a a po 12 měsících sledování v každé větvi	p nižší než 0,05 signifikantní	p nižší než 0,05 signifikantní	S + S

Závěr :

- a) Při hodnocení rozdílů hodnot testů ADL v obou větvích jak na začátku , tak i po 12 měsících sledování nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve skupinách žen .
- b) Při hodnocení rozdílů hodnot testů ADL mezi oběma větvemi ve skupinách žen, jak na začátku, tak i po 12 měsících sledování, došlo v každé větvi k zjištění signifikantního rozdílu .

V rámci této práce byla rovněž hodnocena

úmrtnost ve sledovaných skupinách

O ní nám vypovídá následující

tabulka č. 18 , která též hodnotí

rozdíl mezi úmrtností mužů a žen .

sledovaná úmrtnost ve skupinách	v pentoxifyllinové větví	v placebové větví	hodnocení rozdílu úmrtnosti
muži	5 (23,8 %)	4 (20,0 %)	NS
ženy	6 (8,7 %)	6 (9,1 %)	NS
celkem (muži + ženy)	11 (12,2 %)	10 (11,6 %)	NS
hodnocení rozdílu v úmrtnosti mužů + žen	NS	NS	NS + NS

Závěr :

Rozdíl úmrtnosti byl ve všech sledovaných skupinách nesignifikantní (p vyšší než 0,05),
byl však zjištěn trend ke zvýšené úmrtnosti ve skupinách mužů v obou větvích .

Jak jsem již uvedla, soubory mužů a žen jsme rozdělili podle stupně dosaženého vzdělání v obou větvích, přičemž i zde byla čísla vyjádřena v procentech a zhodnocen rozdíl mezi jednotlivými větvemi u mužů a u žen. Následně jsme provedli výpočet rozdílů ve všech větvích a souborech. Též byl zhodnocen rozdíl mezi pohlavími podle stupně dosaženého vzdělání. O jednotlivých hodnoceních vypovídají připojené tabulky.

Hodnocení dosažené úrovně vzdělání ve sledovaných souborech

Tab. 19

sledované skupiny	dosažená úroveň vzdělání	v pentoxifyllinové větvi	v placebové větvi	hodnocení rozdílu mezi větvemi
vzdělání mužů	vysokoškolské	3 (14,3 %)	2 (10,0 %)	p = 0,6751 NS
	středoškolské	6 (28,6 %)	5 (25,0 %)	p = 0,7964 NS
	základní	12 (57,16 %)	13 (65,0 %)	p = 0,6062 NS
vzdělání žen	vysokoškolské	2 (5,6 %)	3 (4,5 %)	p = 0,6128 NS
	středoškolské	9 (13,0 %)	11 (16,7 %)	p = 0,5536 NS
	základní	58 (84,1 %)	52 (78,8 %)	p = 0,4307 NS
celkem muži + ženy	vysokoškolské	5 (5,6 %)	5 (5,8 %)	p = 0,9411 NS
	středoškolské	15 (16,7 %)	16 (18,6 %)	p = 0,7358 NS
	základní	70 (77,8 %)	65 (75,6 %)	p = 0,7304 NS
hodnocení rozdílu mezi muži a ženami	vysokoškolské	p = 0,0461 S	p = 0,3611 NS	
	středoškolské	p = 0,0946 NS	p = 0,4015 NS	
	základní	p = 0,0094 S	p = 0,2086 NS	

Závěr : Rozdíl v dosaženém vzdělání mezi oběma sledovanými větvemi nebyl signifikantní. Ale uvnitř jednotlivých větví byly zjištěny rozdíly. V pentoxifyllinové větvi byl při hodnocení dosaženého vzdělání mezi muži a ženami signifikantní rozdíl v zastoupení vysokoškoláků mezi muži a vyšší podíl základního vzdělání mezi ženami. U středoškolského vzdělání bylo pozorováno jen vyšší zastoupení středoškoláků mezi muži.

Ve vztahu k dosaženému vzdělání jsme rovněž provedli rozbor úmrtnosti ve sledovaných skupinách podle pohlaví v jednotlivých větvích a následně jsme vzájemně porovnali a zhodnotili úmrtnost mezi muži a ženami.

Dále jsme v tomto směru zhodnotili celkovou úmrtnost v jednotlivých souborech.

Úmrtnost u sledovaných skupin mužů.

Tab. 20

dosažené vzdělání	v pentoxifyllinové větví	v placebové větví	hodnocení rozdílu v úmrtnosti mezi větvemi
vysokoškolské	0 (0 %)	0 (0 %)	NS
středoškolské	1 (16,7 %)	0 (0 %)	p = 0,3384 NS
základní vzdělání	4 (33,3 %)	4 (30,8 %)	p = 0,8908 NS
+ vyučení	4 (33,3 %)	4 (30,8 %)	p = 0,8908 NS
hodnocení rozdílu			
v úmrtnosti mezi muži s vysokoškol- ským a středoškol- ským vzděláním	p= 0,4533 NS	NS	NS + NS
hodnocení rozdílu			
v úmrtnosti mezi muži s vysokoškol- ským a se základním vzděláním	p = 0,2429 NS	p = 0,3596 NS	NS + NS
hodnocení rozdílu			
v úmrtnosti mezi muži se středoškol- ským a se základním vzděláním	p = 0,4568 NS	p = 0,1596 NS	NS + NS

Závěr :

Při hodnocení úmrtnosti v sledovaných skupinách mužů ve vztahu k dosaženému vzdělání nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi větvemi a rovněž ne uvnitř v každé větvi.

Úmrtnost u sledovaných skupin žen.

Tab. 21

dosažené vzdělání	v pentoxifyllinové větvi	v placebové větvi	hodnocení rozdílu v úmrtnosti mezi větvemi
vysokoškolské	0 (0 %)	0 (0 %)	NS
středoškolské	1 (11,1 %)	2 (18,2 %)	p = 0,6595 NS
základní vzdělání + vyučení	5 (8,6 %)	4 (7,7 %)	p = 0,8592 NS
hodnocení rozdílu			
v úmrtnosti mezi ženami s vysoko- školským a středo- školským vzděláním	p = 0,621 NS	p = 0,425 NS	NS + NS
hodnocení rozdílu			
v úmrtnosti mezi ženami s vysoko- školským a se zá- kladním vzděláním	p = 0,6645 NS	p = 0,6179 NS	NS + NS
hodnocení rozdílu			
v úmrtnosti mezi ženami se středo- školským a se zá- kladním vzděláním	p = 0,8077 NS	p = 0,2816 NS	NS + NS

Závěr :

Při hodnocení úmrtnosti ve sledovaných skupinách žen ve vztahu k dosaženému vzdělání nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi větvemi a taktéž ne uvnitř v každé větvi.

Hodnocení úmrtnosti mezi sledovanými skupinami mužů a žen ve vztahu k dosaženému vzdělání .

Tab. 22

sledované soubory	muži	ženy	hodnocení rozdílu úmrtnosti mezi muži a ženami ve vztahu k dosaženému vzdělání	
dosažené vzdělání v pentoxifyllinové větvi :				
vysokoškolské	0 (0 %)	0 (0 %)	NS	
středoškolské	1 (16,7 %)	1 (11,1 %)	p = 0,7565	NS
základní + vyučení	4 (33,3 %)	5 (8,6 %)	p = 0,0199	S
dosažené vzdělání v placebové větvi :				
vysokoškolské	0 (0 %)	0 (0 %)	NS	
středoškolské	0 (0 %)	2 (18,7 %)	p = 0,3081	NS
základní + vyučení	4 (30,8 %)	4 (7,7 %)	p = 0,0235	S

Závěr :

Při analýze rozdílů úmrtnosti mezi skupinami (soubory) mužů a žen ve vztahu k dosaženému vzdělání byl zjištěn signifikantně vyšší rozdíl úmrtnosti u skupin mužů se základním vzděláním, a to jak v pentoxifyllinové, tak v placebové větvi. To by mohlo souviset s vyšší celkovou úmrtností mužů. Zároveň však též i se statisticky vyšší úmrtností osob se základním vzděláním.

Hodnocení úmrtnosti ve všech sledovaných souborech ve vztahu k dosaženému vzdělání.

Tab. 23

dosažené vzdělání	v pentoxifyllinové větví	v placebové větví	hodnocení rozdílu v úmrtnosti mezi skupinami
vysokoškolské	0 (0 %)	0 (0 %)	NS
středoškolské	2 (18,2 %)	2 (20,0 %)	p = 0,9449 NS
základní vzdělání + vyučení	9 (81,8 %)	8 (80,0 %)	p = 0,9234 NS
hodnocení rozdílu			
v úmrtnosti mezi skupinami s vysoko- školským a středo- školským vzděláním	p = 0,3894 NS	p = 0,4059 NS	NS + NS
hodnocení rozdílu			
v úmrtnosti mezi skupinami s vysoko- školským a se zá- kladním vzděláním	p = 0,3927 NS	p = 0,4045 NS	NS + NS
hodnocení rozdílu			
v úmrtnosti mezi skupinami se středo- školským a se zá- kladním vzděláním	p = 0,9602 NS	p = 0,9833 NS	NS + NS

Závěr :

Při hodnocení úmrtnosti ve sledovaných skupinách (souborech) ve vztahu k dosaženému vzdělání nebyly zachyceny žádné signifikantní rozdíly mezi větvemi. Také uvnitř sledovaných skupin dle úrovně vzdělání nebyly v úmrtnosti zjištěny signifikantní rozdíly.

5. DISKUZE

Z tohoto, na našem pracovišti provedeného retrospektivního sledování, plyne pro diskuzi několik, zřejmě jenom zdánlivě rozporuplných závěrů.

O zaznamenaných výsledcích je možno diskutovat z několika úhlů pohledů.

- 1) V souladu s dosavadními poznatky a statistikami v České republice i ve světě můžeme potvrdit dřívější nástup a rozvoj aterosklerotických změn, včetně postižení centrálního nervového systému, které ve svých důsledcích představují hlavní civilizační nemoc ve vyspělých státech. S postižením většího počtu populace souvisí samozřejmě nárůst i dřívější nástup vaskulární demence se všemi svými celospolečenskými a ekonomickými problémy.
- 2) Proto více než kde jinde je nutno vzít v úvahu veškeré rizikové faktory, usilovat o jejich eliminaci a ve všech směrech a spektrech se snažit o zdravý životní styl obyvatelstva. Metody primární a sekundární prevence uplatňovat důsledně od nejútlejšího věku jedince. Zatím se nám to přes všechny snahy příliš nedaří, i když se do vědomí široké veřejnosti přece jen pomalu dostávají větší znalosti o zdravém životním stylu.
- 3) Při již nastoupivším demenčním syndromu vaskulárního typu již není signifikantně výraznější rozdíl mezi postižením mužů a žen.

Zde chci poznamenat, že rozsáhlé společenské sociální změny se dotýkají v největší míře žen. Jejich rychlé zvyšování samostatnosti, dosahování vyššího a vysokého vzdělání nesou sebou větší podíl na celkové zaměstnanosti. Na snahu žen po ekonomické nezávislosti na mužích a nižší počet dětí navazuje snižování stability partnerských vztahů mezi mužem a ženou a zásadně mění obraz tradiční rodiny.

Z uvedených skutečností plyne, že v brzké budoucnosti bude více lidí v důchodovém než v produktivním věku a společnost bude muset zásadně jiným způsobem řešit otázku generačních vztahů. Nejde jen o změny v rovinách emočních, ale především v rovině ekonomické „kdo se o koho postará?“,

DISKUZE - pokračování

Neřešením těchto zde sdělených problémů hrozí katastrofické vize, že za nějakých 30 let náklady na péči o neproduktivní seniory zcela ochromí ekonomiku. Do této kapitoly spadá i další významná část péče, nazývaná respitní. Tato představuje náhradní péči za pečovatele (nejčastěji rodinného příslušníka) po dobu určitou , aby mohl absolvovat např. dovolenou , lázeňský pobyt a podobně a tak se zotavit a načerpat nových sil pro další pečovatelskou práci .

Sem musí být zahrnuta

s k u t e ě n á transformace českého zdravotnictví, na kterou všichni stále čekáme.

- 4) Z literatury, která udává čísla o zlepšení, eventuálně o zmírnění známek projevu demence vaskulárního typu nevyplývá, kdy byl pentoxifyllin nasazen. Proto se domnívám, že tyto demence byly podchyceny časněji a ještě tu existovaly rezervy reverzibilní povahy, lékem ovlivnitelné.

Na tomto místě připomínám i nutnost spolupráce lékaře s laboratoří , pořádání společných odborných seminářů a nutnost trvalé komunikace mezi ošetřujícími lékaři a pracovníky laboratoře . Zde by měl být vždy k dispozici odborný lékař, schopný upozornit na určité laboratorní nálezy a konzultovat je se svými kolegy. Někdy laboratorní výsledky mohou předcházet klinický nález. Jindy je třeba provést je podle potřeby opakovaně .

- 5) Výše uvedené řádky ještě důrazněji podtrhují důležitost a nepodceňování včasného podchycení prvních příznaků demence a následně časově správné nasazení vhodně zvolené léčby. Na tomto poli je nesmírně důležité vážně se zabývat rapidním růstem nákladů na léky. Tento problém zkoumají odborníci celého světa. Vedle stárnutí populace, rostoucích nároků na kvalitu zdravotní péče, návratu některých chorob, považovaných dříve za již vymýcené a obrovských sociálních změn je za jeden z hlavních faktorů pokládáno nedostatečné propojení dat, tedy dosud jen nízké využívání informačních technologií ve zdravotnictví.

DISKUZE - pokračování

Na pomoc přichází projekt Shared Medical Solutions pro integraci elektronických systémů ve zdravotnictví, který je alternativou k problematickým pokusům o nasazování jednotného softwarového řešení s vysokými náklady a riziky v oblasti termínu dokončení a kvality výsledného řešení. Přinese omezení duplicity odborných vyšetření a neefektivního předepisování léků.

Další modul Automatické kontroly lékových interakcí je rovněž zaváděn do lékařské praxe. Měl by zabránit polypragmázii a pomoci lékařům ve výběru vhodného přípravku, eventuálně ve volbě terapeutického postupu nefarmakologickou cestou. Jedná se jenom o první vlaštovky na startování nových přístupů lékaře k pacientovi. Nikdy se však nesmí pochopitelně zapomínat, že zvládnutí nejmodernější techniky by mělo mít vždy za cíl získání více času na osobní kontakt lékaře a pacienta. Tento vzájemný vztah musí vždy zůstat osobní a prvořadý.

- 6) Na základě uvedeného sledování se domnívám, že pravděpodobně existuje ve vývoji demencí obecně určitý kritický bod, který se nachází na rozhraní reverzibility a irreverzibility. Při jeho překročení nelze již očekávat podstatnější zlepšení. Zatím nebyla stanovena jeho přesná hranice a zdá se, že v brzké době tomu tak nebude. Proto na prvním místě ještě dlouho zůstane diagnostická zkušenost lékaře s individuálním přístupem k jednomu každému nemocnému. Nezapustitelnou osobou vždy bude praktický lékař prvního kontaktu, kterých u nás, bohužel, stále ubývá. Vážné generační výměna a feminizace v praktické medicíně rovněž mimo jiné ztěžuje řešení tohoto základního a závažného problému.

Nesmíme zapomínat i na skupinu tzv. reverzibilních demencí do níž patří choroby, kdy se trvalé demenci dá zabránit nebo ji alespoň v určitém stupni zvrátit (metabolické encefalopatie při hypoxii, ischemii, systémových onemocněních, alkoholové demence nebo demenční syndrom při poranění hlavy a mozku).

DISKUZE – pokračování

- 7) V souborech , sledovaných v rámci této práce , bylo proti celkové populaci málo vysokoškolsky vzdělaných osob . I tak se však domníváme v souladu s odbornou literaturou , že lidé se základním vzděláním eventuálně vyučení jsou všeobecně častěji postiženi demencí . S rozvojem životní úrovně a s tím souvisejícím stoupajícím trendem všeobecné vzdělanosti by těchto skupin mělo ubývat .
 - 8) Text, uvedený v bodě č. 6) , zřejmě potvrzuje teorii o protektivní úloze „většího tréninku „ mozkových buněk v průběhu života u vzdělaných a neustále se vzdělávajících osob .
 - 9) Pokračování ve vzdělávání s nástupem důchodového věku by mělo být více propagováno a oficiálně zahrnuto do programu prevence demencí. I přes zdánlivě zvýšené výlohy v tomto směru se jedná vlastně o ekonomické úsporné opatření , které se mnohonásobně zúročí v budoucnosti . Vzhledem k naléhavosti zmíněného problému jsou již v této záležitosti činěny účinné kroky v různých komisích Ministerstva práce a sociálních věcí a rovněž Ministerstva zdravotnictví. S tím souvisí i zlepšení trhu práce pro občany předdůchodového a důchodového věku , kterým je nutno zajistit zejména odborné vzdělávání v požadované vzdělanostní struktuře a objemech, aby se tak zlepšila návaznost jejich odbornosti na současném trhu práce.
 - 10) Z uvedených teorií stárnutí plyne vztah vzniku aterosklerotických změn k teorii volných radikálů. Pentoxifyllin ve svých účincích sekundárně snižuje jejich produkci , zejména svými imunomodulačními účinky , kdy mimo jiné jako inhibitor fosfodiesterázy inhibuje adhezi leukocytů na endotel, upravuje degranulaci granulocytů a inhibuje syntézu TNF alfa v monocytech a mikrofágách , čímž snižuje chemotaxi polymorfonukleárů. A opět je na místě zdůraznění vhodnosti včasného nasazení terapie pentoxifyllem a samozřejmě i jiné terapie v rámci správného vyhodnocení klinického nálezu v počátečních stádiích aterosklerózy.
-

DISKUZE - pokračování

Jako příklad uvádím multicentrickou evropskou studii (EPMID 2001), která popisuje , že devítiměsíční terapie pentoxifyllinem v dávce 1200 mg denně u pacientů s multiinfarktovou demencí signifikantně zlepšila kognitivní i intelektové funkce těchto nemocných. Svoje závěry potvrzuje v dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích. Šlo o velké soubory mužů i žen (více než 1000 osob).

S naším sledováním ovšem srovnání velkých studií možné není. Jednak proto, že se jednalo o osoby mladší (65-67 let), u nichž projevy demence byly zřejmě zachyceny dříve, než dosáhly hypoteticky předpokládaného kritického bodu a nalézaly se u nich ještě určité rezervy reverzibilního charakteru.

I dávky léku byly v uvedených studiích vyšší a na našem pracovišti u sledovaných souborů pacientů se nedalo je takto aplikovat.

- 11) Víme, že současná populace v celosvětovém měřítku stárne. Podle poslední prognózy OSN bude tento trend pokračovat minimálně alespoň dalších padesát let. Tyto skutečnosti jsou ovlivněny řadou faktorů. Patří k nim podstatné zvýšení životní úrovně , snížení míry plodnosti (lepší metody kontracepce) a zcela zásadní celosvětové sociální změny , které narušují tradiční stabilitu. O ženách a rozvolňování rodinných vztahů jsme se již zmínili.

Popsané změny s překotným rozvojem technizace ve všech oborech lidské činnosti mají své kladné i záporné důsledky. Profesor Stockholmské univerzity Karolinska Instituted Egon Diczfalusy vidí významný přínos těchto nových skutečností ve změně základní životní filozofie. Pro tuto nebude prvořadým cílem získávání materiálních statků, ale lepší využití obrovských zdrojů nových informací k účelnějšímu naplňování lidského života .

Osobně se domnívám, že obraz této ideální situace je hudbou velice vzdálené budoucnosti a bude záslužné se mu alespoň částečně přibližovat.

6. ZÁVĚR

I když poznatky, uvedené v jednotlivých bodech v diskuzi působí spíše pesimisticky ve vztahu k terapii demencí, musíme v námi sledovaných souborech vzít v úvahu :

- a) jde o malý počet pacientů, a tedy o malé soubory
- b) jde o pacienty v institucionální péči , u nichž demence vaskulárního typu byla irreverzibilní a působení pentoxifyllinu nemohlo již zvrátit její příznaky v pokročilé fázi
- c) obecně u nás zažitý málo kladený důraz na ovlivnění demencí nefarmakologickou cestou (vhodně zvolený přístup, edukační práce s pacientem a pečujícími osobami, výběr vhodného individuálního postupu)
- d) vznikají další tréninkové programy léčby a narůstá snaha uvádět je do praxe
- e) v současnosti se vyvíjí nové způsoby farmakologické léčby (velmi šetrné pro nemocné a s minimem nežádoucích účinků)

Třeba však konstatovat, že retrospektivním sledováním a vyhodnocením terapeutického efektu pentoxifyllinu na symptomy pokročilé demence vaskulárního typu u vybraných 176 pacientů v průběhu let 2001 – 2004 nebyly prokázány příznivé účinky této léčby jak na kognitivní funkce , tak i na funkční schopnosti sledovaných osob.

Zároveň nebyl zaznamenán pozitivní vliv terapie pentoxifyllinem na mortalitu, ani na výskyt cerebrovaskulárních příhod u takto léčených pacientů.

Výsledky retrospektivního sledování na pracovišti Léčebny dlouhodobě nemocných v České Kamenici tedy neprokázaly statisticky významnou účinnost pentoxifyllinu na projevy pokročilé demence vaskulárního typu, ačkoliv podle farmakologických charakteristik tohoto léčiva by se očekávalo příznivé ovlivnění.

Opakovaně zmiňuji zatím pouze

hypoteticky předpokládaný bod reverzibility a ireverzibility dementního syndromu.

Definitivní rozhodnutí musí samozřejmě doložit četnější a rozsáhlejší multicentrické studie.

Na konec diskuze a závěru uvádím trochu netradičně svůj současný pohled a názor na tuto problematiku.

Pentoxifyllin je beze vší pochybnosti významné reologikum s mírným vasodilatačním efektem, který snižuje viskozitu krve zlepšením elasticity erytrocytů i leukocytů.

Uvedené a dokladované skutečnosti z něho učinily jeden ze základních léků při poruchách periferního i centrálního prokrvení. O tom, že tomu tak je, svědčí fakt, že se v těchto indikacích stal nejvíce předepisovaným a používaným lékem nejen u nás, ale v celém světě. Toto prvenství si udržuje více jak třicet let a je medikamentem velmi oblíbeným.

Podíváme-li se na toto sdělení hlouběji, vidíme, že téměř 95 % pacientů, kteří do našeho zařízení přicházejí z ambulantní sféry nebo z oddělení akutní lůžkové péče, má již tento lék nasazen, většinou dlouhodobě. Pokud ho nebudeme moci nahradit jiným, opravdu efektním a účinným přípravkem, bude velmi obtížné ho vysadit. Dožadují se ho jak nemocní, tak i jejich příbuzní.

S ohledem na fluktuující průběh vaskulární demence s epizodami zlepšení a individualitu jednoho každého jedince, bude nesmírně náročné stanovení bodu, kdy už jsou změny v centrálním nervovém systému nezvratitelné.

Osobně si nemyslím, že v současnosti u nás jakákoliv centrálně řízená komise pro účelnou farmakoterapii u nás vydá striktní nedoporučení k použití pentoxifyllinu, a to ani u demencí vaskulárního typu.

Další velkou předností tohoto léku je i jeho relativně malá finanční náročnost.

Jsem přesvědčena, že obecně se preskripce pentoxifyllinu v brzké době nejen výrazněji neomezí, ale dokonce si dovolím pochybovat o zastavení stoupajícího trendu jeho používání.

Po opakovaných rozhovorech s farmaceuty, kteří vydávají léky v nemocniční lékárně i v terénu, jsem dospěla k názoru , že by v současnosti měla být provedena analýza dotazníkového typu, směřovaná jednak k lékařům, jednak k pacientům.

Lékaři

by měli odpovědět na otázky, proč lék předepisují .

Zda je to:

- 1) na základě v literatuře udávaných reologických efektů léku
- 2) pro vlastní kladné zkušenosti , odrážející se ve zlepšení stavu pacienta
- 3) pro subjektivní zlepšení zdravotního stavu, avizovaném pacientem
- 4) na žádost pacienta
- 5) na doporučení jiného lékaře

Pacienti

by měli odpovědět, proč preskribování pentoxifyllinu (v různých lékových formách) od svého lékaře žádají .

Zda je to proto, že:

- 1) cítí a pozorují po něm zlepšení svého zdravotního stavu
- 2) jsou na něho zvyklí, že ho vždy užívali
- 3) věří svému lékaři, že jim dává lék dobrý
- 4) již jim ho předepisovali i jiní lékaři nebo že ho dostávali dříve v nemocničním zařízení

Tato akce by měla být celostátní a její jednotné provedení by mohli uskutečnit na příklad studenti zdravotnických škol, případně jiných škol s humanitním zaměřením.

Jde pouze o myšlenku a její nasměrování , samozřejmě jsou zde i jiné možnosti, jak zobjektivizovat skutečnost vysoké spotřeby pentoxifyllinu

7. SOUHRN

V zamyšlení se nad vysokou spotřebou pentoxifyllinu, především u demencí vaskulárního typu, bylo v průběhu let 2001 až 2004 v Léčebně dlouhodobě nemocných v České Kamenici provedeno dvanáctiměsíční retrospektivní sledování u souboru 176 nemocných. Při splňování současně platných kritérií vaskulární demence, klinický obraz u nich představoval její pokročilé známky.

Při sledování nebyl shledán pozitivní vliv léčby na výskyt cerebrovaskulárních příhod ani na mortalitu postižených. Výsledky neprokázaly statisticky významný vliv léku na projevy pokročilé demence uvedeného typu, i když podle jeho farmakologické charakteristiky by se dalo příznivé ovlivnění.

Znalost problematiky vyššího věku se svými specifiky se jeví jako nezbytný předpoklad vzdělání lékaře. S tím nedílně souvisí i včasný záchyt demencí.

Vysoká spotřeba pentoxifyllinu je důvodem více odborných prací, které mají za cíl prokázat jeho účinnost a oprávněnost preskripce.

Rozsáhlá studie z roku 1996 dokládá jeho příznivý efekt. U lehčích typů postižení byly i u nás vysledovány náznaky zlepšení.

Definitivní rozhodnutí o vhodnosti této léčby by měly doložit další a rozsáhlejší multicentrické studie.

SUMMARY

The high consumption of Pentoxifyllin in patients suffering from vascular dementia led to a concern and a clinical trial conducted in the nursing home in Česká Kamenice from 2001 to 2004. The retrospective survey was carried out on 176 patients and lasted 12 months. If we consider the currently valid criteria for the diagnosis of vascular dementia, the patients showed an advanced form of the disease.

The experiment did not demonstrate any positive influence of treatment on either cardiovascular diseases or the mortality of afflicted patients. Despite the fact that we could expect the medicament to have a favourable influence on the symptoms of the advanced form of vascular dementia it was not proven so.

It is absolutely essential for doctors to have good background knowledge of diseases and all kinds of particularities accompanying old age, especially when it comes to the early detection of dementia.

High consumption of Pentoxifyllin led to a number of experiments and studies trying to prove its efficiency and hence justify prescriptions for the drug.

An extended study carried out in 1996 demonstrated the favourable effects of Pentoxifyllin.

Our experiment has also showed signs of improvement in patients with weaker forms of dementia.

Final decision on the suitability of the treatment with Pentoxifyllin should be supported by further and more extensive multicentric studies.

8. LITERATURA

1. Beuckelaerová, O.: Vliv kardiovaskulárních rizik na vznik demence. Zdravotnické noviny, 2005.
2. Bock, S.J., Boyette, M. : Zůstaňte mladí s melatoninem. Olympia. Praha, 1996.
3. Brodaty, H., Clarke, J., Ganguli, M. et al.: Screening for cognitive impairment in general practice. Toward a consensus. Alz. Dis. Assoc. Dis., 1998.
4. Clary, J., D., Evans, P., C.,: Administration of crushed extended-release pentoxifylline tablets: bioavailability and averse effects. Am J Health Syst Pharm., 1999.
5. Češka, R.: Kombinace statin a fibrát v léčbě dyslipidémie. Farmakoterapie. Praha, 2006.
6. Doody, R.S., Stevens, J.C., Beck, C. et al.: Praktice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2001.
7. Ďoubal, S., Klemra, P.: Metodika určování změn rychlosti stárnutí- klíčový problém experimentální gerontologie. Biologické listy. Praha, 1991.
8. Ďoubal, S., Klemra, P. : Měření biologického věku – biofyzikální soubor testů. Časopis lékařů českých, Praha 2000.
9. Ďoubal, S., Klemra, P., Filipová, M., Dolejš, J.: Teoretická gerontologie. Karolinum Praha , 1997
10. Fišar, Z., Jiráček, R.: Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. Grada : Praha, 2001.
11. Franková, V.: Léčba poruch chování u pacientů s demencí. Farmakoterapie , Praha, 2005.
12. Fratiglioni, L., De Ronchi, D., Aguero-Torres, H.: Woldwide prevalence and incidence of dementia. Druha aging, 1999.
13. Gregor, O.: Dlouhověkost, o životním stylu. Olympia . Praha , 1990.
14. Halkes, PH, van Gijn, J., Kappelle L.J. et al. ESPRIT Study Group. Kyselina acetylsalicylová + dipyridamol vs kyselina acetylsalicylová samotná u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě . Farmakoterapie . Praha, 2006
15. Haškovcová ,H.: Umírání dříve a dnes . Fenomén stáří. Panorama. Praha, 1989.
16. Holmerová, I.: Doporučení pro diagnostiku a terapii demencí. Příloha zdravotnických novin, trendy ve farmakoterapii, Praha, 2002 .

17. Holmerová, I. : Co přinášejí inhibitory acetylcholinesterázy pro léčbu Alzheimerovy demence. Příloha zdravotnických novin, trendy ve farmakoterapii, Praha, 2002.
 18. Holmerová, I.: Problematika pečujících rodin, možnosti pomoci a podpory. Česká geriatrická revue, Praha, 2003.
 19. Honzák, R.: I v nemoci si buď přítelem. Avicenum, Praha, 1990.
 20. Hort, J., Bojar, M.: Demence – myslíme na ni včas? Lékařské listy, Praha, 2004.
 21. Hoschl, C., Libiger, J., Švestka, J.: Psychiatrie. 2.vyd. TIGIS, ISBN, Praha, 2004.
 22. Jiráček, R., Koukolík, F.: Demence. 1.vyd. Galén, ISBN, Praha, 2004.
 23. Jiráček, R. a kol.: Demence . Maxdorf. Praha ,1999.
 24. Kalvach, Z. a kol.: Geriatrie a gerontologie. Grada Publishing, Praha 2004.
 25. Kaňovský, P., Roth ,J.: Onemocnění podobná Parkinsonově nemoci (sekundární parkinsonské syndromy), Parkinsonova nemoc, MAXDORF, Praha , 1999.
 26. Klán, J.: Poruchy chování ve stáří. Česká geriatrická revue. Praha, 2005.
 27. Koukolík, F., Jiráček, R.: Alzheimerova nemoc a další demence. Grada Publishing, Praha, 1998.
 28. Kovtun, V., Mészáros, J.: Vaskulární demence. Česká geriatrická revue. Praha, 2005
 29. Kovtun, V., Mészáros, J.: Účinnost piracetamu na pokročilou demenci s klinicky převažujícími symptomy vaskulárního typu – retrospektivní sledování. Praktický lékař. Praha, 2006.
 30. Krupička, J. Sekundární prevence centrálních mozkových příhod. Geriatrické sympozium v Hradci Králové 2006.
 31. Leuven, K.U.: Rehabilitace a reedukace běžných životních úkonů po cévní mozkové příhodě. UCB Pharma. Praha, 1994.
 32. Líněk, V.: Demence vaskulárního původu. Česká geriatrická revue, 2003.
 33. Macek, K., Vlčková, V., Vlček, J.: Jsou lékové interakce klinicky významné. Centrum klinické farmakologie FN Hradec Králové , II interní klinika FN a LF v Hradci Králové, Katedra klinické a sociální farmacie FAF UK v Hradci Králové. Geriatrické sympozium v Hradci Králové 2006.
 34. Macháčková, R.: Práva starších osob v České republice pohledem právníka. Špatné zacházení se seniory a násilí v rodině. Ambulance pro poruchy paměti, Ústav lékařské etiky 3. LF UK Praha, 2002.
-

35. Mészáros, V.: Ateroskleróza a Agapurin (pentoxifyllin), kongres interní medicíny. Zlín, 1996 .
 36. Mészárosová, J., Kovtun, V.: Neintervenciální retrospektivní sledování účinnosti pentoxifyllinu na pokročilou demenci s převahou vaskulární symptomatiky. Česká geriatrická revue. Praha, 2006.
 37. Mumenthaler, M., Mattle H., Neurologie, 2003.
 38. Munzarová, M.: Řádné a mimořádné prostředky ve světle respektu k rozhodování nemocného. Praktický lékař. Praha, 2002.
 39. Neuwirth, J.: Fibrilace síní ve stáří a prevence CMP a kognitivních poruch. Česká geriatrická revue. Praha , 2003.
 40. Paclt, I., Florian, J.: Vývojové aspekty deprese . Praktický lékař. Praha, 2002.
 41. Parnetti, L.: Therapeutic options in dementi. J. Neurol ., 2000.
 42. Peter, J.F.: Pomoc rodiny a boj s dekubity . Journal of the European Wound management asociation. Londýn, 2007.
 43. Peterová, V., Jiráček, R.: Léčebné ovlivnění rizikových faktorů u nemocných s demencí. Practicus, 2003.
 44. Pidrman, V.: Demence – její klinika a praxe. Česká geriatrická revue, 2003.
 45. Pidrman, V.: Demence – základní diferenciální diagnostika a farmakoterapie. Postgraduální medicína, příloha, 2004.
 46. Podivínský, J., Kolčava, P., Kaňka, R.: Rizikové faktory aterosklerózy z hlediska geriatric. Geriatrické sympozium v Hradci Králové 2006.
 47. Román, GC., Tatemichi, TK., Erkinjuntti, T. et al.: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of NINCDS-AIREN International Workshop. Neurology, 1993.
 48. Rusína, R., Bartoš, A.: Léčebné ovlivnění demencí. Causa subita, Praha 2002.
 49. Růžička, E. a kol.: Diferenciální diagnostika a léčba demencí. Galén, Praha, 2003.
 50. Stejskal, D.: Ateroskleróza – etiopatogeneze, diagnostika a léčba. Garant spol. Bristol-Myers Squibb, Přešov, 1999.
 51. Suárez, J., M., Rico, R., International Journal of Legal Medicine, 2004.
 52. Špác, J.: Současné možnosti antiagregační léčby u nemocných s diabetem v prevenci komplikací aterosklerózy. Kardiologická revue. Brno, 2006.
-

53. Topinková, E.: Jak správně a včas diagnostikovat demenci. UCB Pharma, ISBN, Praha, 1999.
54. Topinková, E., Neuwirth, J.: Geriatrie pro praktického lékaře. Grada Publishing, ISBN, Praha, 1995.
55. Topinková, E.: Zlepšení diagnózy demence v primární péči – role mezioborové spolupráce. Interní medicína pro praxi, Praha, 2001.
56. Vaňková, H. a kol.: Funkční stav obyvatel domovů pro seniory. Medical tribune. Praha, 2007.
57. Vernon, M.W., Sordin, E.M.: Drugs and Ageing. 1991
58. Weber, P. a kol.: Minimum z klinické gerontologie. IDVPZ, ISBN, Brno, 2000.
59. Weber, P. a kolektiv: Minimum z klinické gerontologie. IPVZ, Brno, 2000
60. Widimský, J., Monhart, V., Hulínský, V.: Cévní mozkové příhody a inhibitory ACE-primární a sekundární prevence. Kardioprotektivní a nefropotektivní vlastnosti inhibitorů ACE. Triton, 2004.

9. SEZNAM TABULEK

Tab. 1	Počet osob s demencí v rozvinutých zemích
Tab. 2	Počet osob s demencí v rozvojových zemích
Tab. 3	Srovnání nárůstu demence v rozvinutých a rozvojových zemích
Tab. 4	Soubor nemocných zařazených do studie s pentoxifyllem
Tab. 5	Rizikové faktory vaskulární demence a přidružená onemocnění ve skupinách
Tab. 6	Terapie sledovaných souborů
Tab. 7	Kritéria ischemického skóre podle Hachinského ve sledovaných souborech
Tab. 8	Ninds-Airen kritéria pro vaskulární demenci ve sledovaných souborech
Tab. 9	Skupiny pacientů podle věku a pohlaví zařazené do sledování
Tab. 10	Výsledky ischemického skóre dle Hachinského ve sledovaných souborech
Tab. 11	Výsledky vstupního MMSE u obou sledovaných větví a hodnocení jejich rozdílu
Tab. 12	Výsledky hodnocení testu MMSE po dvanácti měsících sledování
Tab. 13	Hodnocení poklesu hodnot testu MMSE po dvanácti měsících v obou sledovaných skupinách podle pohlaví
Tab. 14	Hodnocení rozdílů testů MMSE na začátku a po dvanácti měsících sledování v obou skupinách podle pohlaví
Tab. 15	Hodnocení testů ADL mezi pohlavími ve sledovaných skupinách na začátku sledování
Tab. 16	Hodnocení testů ADL mezi pohlavími ve sledovaných skupinách po dvanácti měsících sledování
Tab. 17	Hodnocení rozdílů poklesu testů ADL na začátku a po dvanácti měsících sledování v obou skupinách podle pohlaví
Tab. 18	Rozdíl mezi úmrtností ve sledovaných skupinách mužů a žen
Tab. 19	Hodnocení dosažené úrovně vzdělání ve sledovaných souborech
Tab. 20	Úmrtnost u sledovaných skupin mužů
Tab. 21	Úmrtnost u sledovaných skupin žen
Tab. 22	Hodnocení úmrtnosti ve sledovaných skupinách mužů a žen ve vztahu k dosaženému vzdělání
Tab. 23	Hodnocení úmrtnosti ve všech sledovaných souborech ve vztahu k dosaženému vzdělání

10. SEZNAM VYOBRAZENÍ A GRAFŮ

- Obr. 1 Schematické znázornění molekuly melatoninu
- Obr. 2 Epifýza a její topické vztahy
- Obr. 3 Graf tvorby melatoninu, ovlivněné světlem, tmou a ročními obdobími.
- Obr. 4 Graf prognózy počtu osob s nárokem na důchod
- Obr. 5 Graf vývoje počtu obyvatel ČR do roku 2020 – produktivní věk
- Obr. 6 Graf vývoje počtu obyvatel ČR do roku 2020 – postproduktivní věk
- Obr. 7 Vývoj progresu aterosklerotického plátu
- Obr. 8 Částice LDL cholesterolu
- Obr. 9 a) Iniciace trombogeneze (první fáze) – adheze trombocytů na porušený povrch AS plátu
- Obr. 9 b) Iniciace trombogeneze (druhá fáze)
- Obr. 10 Rozvětvení arteria carotis interna s aterosklerotickým plátem
- Obr. 11 Lokalizace aterosklerózy na mozkových cévách
- Obr. 12 Schematické zobrazení molekuly pentoxifyllinu
- Obr. 13 Distribuce pentoxifyllinu
- Obr. 14 Graf se znázorněním farmakokinetické křivky neretardované formy pentoxifyllinu
- Obr. 15 Graf se znázorněním farmakokinetické křivky retardované formy pentoxifyllinu
- Obr. 16 Srovnání farmakokinetických křivek neretardované a retardované formy pentoxifyllinu s vyznačením hladiny účinnosti
- Obr. 17 Vyznačení rozsahu terapeutické koncentrace pentoxifyllinu
- Obr. 18 Obecný mechanismus působení léčiv – přenos biosignálu
- Obr. 19 Ovlivnění intracelulární koncentrace iontů Ca^{2+} pentoxifyllinem
- Obr. 20 Inhibice funkce polymorfonukleárů, útlum chemotaxe
- Obr. 21 Inhibice adheze leukocytů na endotel, snížení aktivace monocytů
- Obr. 22 Migrace zánětlivých buněk s pronikáním monocytu mezi buňkami endotelu
- Obr. 23 Ovlivnění trombogeneze pentoxifyllinem
- Obr. 24 Působení pentoxifyllinu u poruch mozkové cirkulace bez „steal fenoménu“
-

