

Anna Barczak

Received: 28.07.2017

Accepted: 18.08.2017

Published: 31.08.2017

## Skuteczność kliniczna doustnego preparatu Souvenaid® jako wsparcia niefarmakologicznego osób z chorobą Alzheimera – przegląd badań

### Clinical efficacy of oral Souvenaid® as a non-pharmacological support in Alzheimer's disease – a review

Zakład Badawczo-Leczniczy Chorób Zwyrodnieniowych CUN, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska  
Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Barczak, Oddział Alzheimerowski, Klinika Neurologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji,  
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 14 20, faks: +48 22 508 14 30, e-mail: ankabarczak@gmail.com

#### Streszczenie

Choroba Alzheimera wiąże się nie tylko ze zmianami w zakresie funkcji poznawczych, zachowania i codziennego funkcjonowania, lecz także z obecnością zmian niedoborowych. Niezależnie od związanych z otępieniem czynników prowadzących do niedożywienia sama choroba powoduje brak substancji potrzebnych do procesu synaptogenezy. Klasyczną farmakoterapię mogą wspomóc specyficzne interwencje dietetyczne, przyczyniające się do pozytywnych zmian w zakresie neuroprzekaznictwa. Jednym z takich rozwiązań jest specjalistyczny doustny preparat odżywczy Souvenaid®, zawierający unikalną kombinację składników odżywczych – Fortasyn Connect™, która wspomaga tworzenie nowych połączeń synaptycznych. Dostępne dane wskazują na bezpieczeństwo i korzystny wpływ preparatu na stan poznawczy pacjentów z łagodnym zaawansowaniem otępienia w chorobie Alzheimera. Efekt ten potwierdzono zarówno w randomizowanych, wieloośrodkowych, europejskich badaniach z podwójnie ślepą próbą, jak i w polskim badaniu obserwacyjnym z udziałem 12 osób. W przypadku bardziej zaawansowanych stadiów otępienia przyjmowanie preparatu Souvenaid® nie przynosi wprawdzie korzyści poznawczych, ale wpływa na wzrost poziomu składników odżywczych u pacjentów. LipiDiDiet, ostatni projekt badający wpływ preparatu Souvenaid® na stan poznawczy osób z chorobą Alzheimera, u których nie rozpoznano jeszcze otępienia, dostarczył niejednoznacznych danych, ponieważ nie stwierdzono istotnych różnic między grupą badawczą a kontrolną w ocenach pierwszorzędowych; wykazano jednak, iż systematyczne przyjmowanie preparatu przez osoby z najmniejszym stopniem zaawansowania zmian wiązało się z lepszymi wynikami ocen drugorzędowych. Trwająca 2 lata faza badania potwierdziła, że jest to bezpieczna substancja, a sama forma preparatu i łatwość jego przyjmowania mogą mieć korzystny wpływ na stan odżywienia pacjentów z chorobą Alzheimera, lecz na ostateczne konkluzje trzeba jeszcze poczekać.

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimera, otępienie, wsparcie niefarmakologiczne, nutraceutyki

#### Abstract

Alzheimer's disease is associated not only with cognitive, behavioural and daily functioning impairment, but also with some nutrition deficiencies. Regardless of dementia-related factors leading to malnutrition, the disease itself causes the lack of substances essential for synaptogenesis. Standard pharmacotherapy may be supported by specific dietary interventions, which have beneficial effects on neurotransmission. Souvenaid®, a specialist oral nutritional supplement containing a unique nutrient combination Fortasyn Connect™ that promotes the formation of new synaptic connections, is one of such solutions. Available data indicate safety and beneficial effects of this formulation on the cognitive status of patients with mild dementia due to Alzheimer's disease. These effects were confirmed in both multicenter, randomised, double-blind European trials as well as in a Polish observational study including 12 patients. Although Souvenaid® appears to have no cognitive benefits in patients with more advanced stages of dementia, it contributes to an increase in the level of nutrients in these patients. A recent project known as LipiDiDiet, which investigated the effects of Souvenaid® on the cognitive status in patients with Alzheimer's disease who have not yet been diagnosed with dementia, provided ambiguous data as no significant differences were found between the study and the control group for primary endpoints; however, it was demonstrated that regular intake of this formulation by patients with the earliest stage of disease was associated with improved secondary endpoints. The 2-year phase of the study confirmed that the substance is safe as well as that its form and the ease of its use may have positive effects on the nutritional status of patients with Alzheimer's disease. However, final conclusions are still pending.

**Keywords:** Alzheimer's disease, dementia, non-pharmacological support, nutraceuticals

## WPROWADZENIE

**P**roblem otępienia staje się coraz powszechniejszy z powodu starzenia się społeczeństwa. Interwencje farmakologiczne i pozafarmakologiczne stanowią nieodłączny element opieki nad pacjentami z otępieniem, szczególnie że poza powszechnie stosowanymi preparatami o udowodnionej skuteczności nie ma leków o działaniu przyczynowym, a perspektywa ich pojawienia się jest coraz bardziej odległa.

U podłoża choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD), będącej najczęstszą przyczyną otępienia, leży deficyt cholinergiczny, charakteryzujący się sekwencyjną dysfunkcją acetylocholino, która jest kluczowym neuroprzekaznikiem w AD. Proces ten zaczyna się od wczesnego, presynaptycznego zmniejszenia aktywności transferazy acetylocholino, następnie dochodzi do zmian synaptycznych (zaburzenia syntezy transportera, wychwyty acetylocholino i spadku syntezy esterazy cholinowej – enzymu odpowiedzialnego za katabolizm acetylocholino) i późnych zmian postsynaptycznych, które przebiegają z uszkodzeniem wiązania acetylocholino z receptorami oraz tzw. dysocjowaniem receptorów z ich przekaznikami drugiego rzędu (Barczak *et al.*, 2016; Sobów i Kłoszewska, 2007). Pogarszanie się funkcji poznawczych w AD wynika ze stopniowej utraty synaps i z zaburzeń w strukturze błon komórkowych neuronów.

U pacjentów z AD w porównaniu z osobami zdrowymi stwierdza się niedobory kwasu dokozaheksaenowego (*docosahexaenoic acid*, DHA), kwasu eikozapentaenowego (*eicosapentaenoic acid*, EPA), choliny, witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego, witamin C i E, selenu oraz urydyny (Rijpma *et al.*, 2015), która wraz z DHA i choliną wpływa istotnie na formowanie się nowych synaps (Sławek, 2016). Dostarczenie organizmowi związków ułatwiających syntezę fosfolipidów w błonach komórkowych (np. nukleotydu urydyny, kwasów tłuszczowych omega-3 czy choliny) zwiększa stężenie fosfolipidów w mózgu i w błonach komórkowych, co wpływa na powstawanie synaps (Szczygieł *et al.*, 2014). Odpowiednia kombinacja tych składników odżywczych powoduje wzrost liczby dendrytów, a co za tym idzie – również liczby nowych synaps, odpowiedzialnych za poprawę funkcji poznawczych (Scheltens *et al.*, 2010).

Z wielu różnych powodów, włączając w to stan fizyczny (ograniczenia ruchowe i sensoryczne, stan uzębienia), poznawczy (utrata umiejętności przygotowania wartościowego posiłku, zapominanie o porach posiłków), emocjonalny (np. utrata apetytu w zaburzeniach nastroju) oraz społeczny (np. samotne przygotowywanie i spożywanie posiłków), u osób starszych może szybciej dochodzić do niedoborów żywieniowych. Polskie badania dotyczące osób w podeszłym wieku potwierdziły, że ich zwyczaje żywieniowe, stan odżywienia, a tym samym trudności w utrzymaniu odpowiednio zbilansowanej codziennej diety (Barczak *et al.*, 2016) przemawiają

za niedożywieniem, co z kolei przyczynia się do szybszego wystąpienia objawów otępiennych i jest powodem pogarszania się stanu poznawczego u osób z już rozpoznany otępieniem.

## FORTASYN CONNECT™ – SOUVENAIID®

Wsparcia farmakoterapii pacjentów z otępieniem można oczekiwać od specyficznych interwencji dietetycznych, przyczyniających się do pozytywnych zmian w zakresie neuroprzekaznictwa (nutraceutyków), co wpływa na kondycję poznawczą i socjalną pacjentów. Specjalistyczny doustny preparat odżywczy Souvenaid®, zawierający unikalną kombinację składników odżywczych – Fortasyn Connect™ (Szczygieł *et al.*, 2014), wspomaga tworzenie nowych połączeń synaptycznych (Barczak *et al.*, 2016). Jego wielozynnikowy skład jakościowy i ilościowy jest oparty na wieloletnich badaniach – produkt zawiera DHA, EPA, monofosforan urydyny, cholinę, kwas foliowy, witaminy B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, E, C, selen oraz fosfolipidy w ilościach, które nie są możliwe do uzyskania w ramach zrównoważonej diety (Sławek, 2016).

Skuteczność preparatu została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych, w tym w badaniach międzynarodowych, wieloośrodkowych, z randomizacją, kontrolowanych placebo. W 2010 roku holenderscy badacze (Scheltens *et al.*, 2010) opublikowali wyniki pierwszej próby klinicznej z użyciem preparatu Souvenaid® u 212 osób w początkowym stadium otępienia w AD, niepoddawanych żadnej innej farmakoterapii (*drug-naïve*) (Souvenir I). Trwająca 12 tygodni obserwacja wykazała istotną statystycznie ( $p = 0,026$ ) poprawę pamięci odroczonej u 40% chorych z grupy badanej i 24% z grupy kontrolnej. Pogorszenie pamięci odroczonej stwierdzono u 34% chorych z grupy kontrolnej i tylko u 19% z grupy badanej ( $p = 0,021$ ). U 42% pacjentów z grupy badanej i 41% z grupy kontrolnej nie zaobserwowano zmian stanu poznawczego. W grupie badanej odnotowano statystycznie znamiennej wzrost wychwyty DHA i EPA przez błony komórkowe erytrocytów, wzrost stężenia witaminy E w osoczu i spadek stężenia homocysteiny w porównaniu z grupą kontrolną ( $p \leq 0,01$ ) (Szczygieł *et al.*, 2014). Wyniki tego badania poskutkowały przedłużeniem obserwacji o 12 tygodni w kolejnym badaniu klinicznym (Souvenir II) (Scheltens *et al.*, 2012). W badaniach z udziałem 259 uczestników potwierdzono wcześniejsze rezultaty. Przedłużenie stosowania preparatu do prawie 6 miesięcy (24 tygodnie) wykazało, że Souvenaid® wpływa korzystnie na czynność mózgu (w ocenie elektroencefalograficznej), powoduje statystycznie znamiennej wzrost stężeń DHA i EPA w erytrocytach oraz witaminy E w osoczu, jak również spadek stężenia homocysteiny w osoczu. Potwierdziło to, iż składniki kombinacji Fortasyn Connect™ mają korzystny wpływ na tworzenie nowych synaps, co u osób we wczesnej fazie AD przełożyło się na znamiennej poprawę

pamięci odroczonej i bezpośredniej. Jest to tym bardziej warte podkreślenia, że w AD – nawet u osób klasycznie leczonych inhibitorami cholinesterazy – w okresie 6 miesięcy obserwowana jest progresja zmian poznawczych (Suh *et al.*, 2004). Ponadto Souvenaid® okazał się preparatem bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez chorych.

Otwarta faza tego badania (*open label extension*, OLE), trwająca kolejne 24 tygodnie, potwierdziła bezpieczeństwo i tolerancję długotrwałego stosowania preparatu Souvenaid® u 201 pacjentów. Przyjmowanie preparatu w dawce 125 ml raz dziennie przez osoby z grupy badawczej w zaślepionym badaniu oraz przez uczestników, którzy uprzednio otrzymywali placebo, wpłynęło istotnie na poprawę pamięci (Olde Rikkert *et al.*, 2015).

Podobne wyniki uzyskano w polskiej populacji (Barczak *et al.*, 2016). Trwająca 6 miesięcy obserwacja 12 pacjentów z AD, leczonych inhibitorami cholinesterazy, nie wykazała istotności różnic między wynikami uśrednionymi uzyskanymi w badaniu wstępnym i końcowym. Dowodzi to skuteczności preparatu Souvenaid® w ocenianej grupie. Pomimo upływu czasu (6 miesięcy) i naturalnej progresji AD stan badanych pozostał stabilny. Pozytywny efekt kliniczny w trakcie przyjmowania preparatu, oceniany przy użyciu skali ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale) (Mohs *et al.*, 1997), wykorzystanej również w badaniu Souvenir II, uzyskano u 50% chorych, a u 8,3% wynik nie uległ zmianie. Nieznaczne pogorszenie zaobserwowano u 41,7% badanych – m.in. u pacjenta z wczesną postacią AD (*early onset AD*, EOAD), u 2 chorych z zaburzeniami zachowania i nastroju, które rozwinęły się w okresie obserwacji, oraz u osoby, u której znacząco nasiliły się obciążenia somatyczne. Wyniki wielu badań wskazują, że w ciągu 6 miesięcy wyniki skali ADAS-Cog u pacjentów leczonych inhibitorami cholinesterazy mogą wykazywać spadek sprawności poznawczej o 4–8 punktów (Suh *et al.*, 2004). W obserwowanej grupie uczestników, u których odnotowano pogorszenie, wyniósł on 5,6 punktu, co jest zgodne z dostępnymi danymi. U badanych, u których odnotowano poprawę, kierunek zmian był odwrotny od oczekiwanego – ich wyniki wskazywały na znacząco lepsze funkcjonowanie poznawcze (Barczak *et al.*, 2016).

Pozytywne rezultaty wcześniejszych prób skłoniły badaczy do oceny skuteczności preparatu Souvenaid® w bardziej zaawansowanej fazie AD (postać łagodna do umiarkowanej). Kolejne, 24-tygodniowe, randomizowane badanie z użyciem podwójnie ślepej próby (S-Connect study) nie wykazało poprawy funkcjonowania poznawczego (Shah *et al.*, 2013), co prawdopodobnie spowodowane było już zbyt dużym zaawansowaniem choroby.

Nie dowodzi to jednak braku dobrego wpływu Souvenaid® na stan odżywienia pacjentów z AD. Rijpma i wsp. (2015) (OLE study) wykazali, iż stosowanie przez 24–48 tygodni preparatu Souvenaid® wpływa na wzrost

poziomu składników odżywczych, który jest obniżony w przypadku łagodnego do zaawansowanego otępienia w AD. Kolejna praca tej grupy wykazała, że przyjmowanie preparatu przez 4 tygodnie przez osoby z łagodną postacią AD wpływa na zwiększenie metabolizmu fosfolipidów w mózgu w ocenie spektroskopii rezonansu magnetycznego, co dowodzi pozytywnego wpływu Souvenaid® na proces synaptogenezy (Rijpma *et al.*, 2017).

## PROJEKT LipiDiDiet

Projekt LipiDiDiet jest inicjatywą Unii Europejskiej mającą na celu ustalenie działań zapobiegających występowaniu otępienia. Pierwszy etap badania LipiDiDiet (NTR 1705), zaplanowany na 24 miesiące, był prowadzony w 11 uznanych europejskich ośrodkach klinicznych zajmujących się diagnostyką i leczeniem otępień, u 311 chorych z prodromalną postacią AD. Do grupy tej kwalifikowano osoby z wynikiem powyżej 24 punktów w skali MMSE (Mini-Mental State Examination) (Folstein *et al.*, 1975) oraz z potwierdzoną obecnością zaburzeń pamięci epizodycznej i pozytywnymi dla AD wynikami oceny biomarkerów. Preparat Souvenaid® przyjmowały codziennie 153 osoby z grupy badawczej i 158 z grupy kontrolnej, w wieku 55–85 lat, z 4 krajów europejskich. Ocenę przeprowadzano czterokrotnie: badanie wstępne, kolejne po 6 miesiącach, następne po upływie roku i końcowa ocena po 24 miesiącach. Około 20% pacjentów z każdej grupy z różnych powodów nie dotrwało do końca badania (głównie z przyczyn losowych i z racji nieprzestrzegania protokołu).

Bazując na wynikach poprzednich badań (Souvenir I i II), założono, iż pierwszorzędową oceną skuteczności działania preparatu Souvenaid® (*primary outcome measure*) jest jego wpływ na funkcje poznawcze, mierzone 5 podtestami Neuro-psychological Test Battery – NTB (Harrison *et al.*, 2007) (uczenie się listy 10 słów, przypomnienie jej po odroczeniu i rozpoznawanie słów oraz fluencja kategoryalna i symbole cyfr). Wtórą ocenę (*secondary outcome measure*) stanowiły wyniki pozostałych podtestów NTB (w tym ocena pamięci epizodycznej i operacyjnej oraz funkcji wykonawczych), wynik całkowity NTB, a także CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes) (Hughes *et al.*, 1982) i wolumetryczna ocena mózgu w badaniu rezonansu magnetycznego. Jako że badanie LipiDiDiet w całości zaprojektowano na 6 lat, w kolejnych ocenach oszacowane zostaną progresja do otępienia i zmiany w zakresie poziomów biomarkerów AD.

Niezależnej ocenie poddano 119 osób przyjmujących preparat i 133 osób otrzymujących placebo, które charakteryzowały się najwyższą zgodnością z założeniami protokołu. Dokonano osobnej analizy grupy pacjentów z najwyższymi początkowymi wartościami MMSE, aby ocenić potencjalny pozytywny wpływ preparatu Souvenaid® w grupie najmniej zaburzonej poznawczo.

W zakresie pomiarów pierwszorzędowych nie znaleziono żadnych różnic między grupami badawczą i kontrolną. Oznacza to, iż pacjenci z AD w stadium prodromalnym (bez otępienia) nie różnili się w ocenie 5 podtestów NTB po upływie 2 lat obserwacji. Badacze podkreślają, że stopień pogorszenia obserwowany w obu grupach okazał się znacznie mniejszy od zakładanego, co również może wyjaśnić brak istotnych różnic (Soininen *et al.*, 2016). Mniejszy stopień pogorszenia można też wytłumaczyć samym udziałem tych osób w badaniu klinicznym, które wymaga dyscyplinowania się i kontrolowania stanu poznawczego. Mogło to wpływać na większą mobilizację i motywację pacjentów. Nie oznacza to, iż sam preparat nie ma pozytywnego wpływu na funkcjonowanie poznawcze. Dotychczasowe wyniki badań opierały się na grupach osób, u których już rozpoznano otępienie, a co za tym idzie – w bardziej zaawansowanym poznawczym stanie, spowodowanym większymi dysfunkcjami mózgowymi. W fazie prodromalnej typowe zmiany neuropatologiczne są już obecne, ale naturalne mechanizmy kompensacyjne, np. rezerwa poznawcza (Barczak, 2014), pozwalają chorym na zachowanie samodzielności. Przyjmowanie preparatu Souvenaid® prawdopodobnie oddziaływało korzystnie na stan odżywienia (por. Rijpma *et al.*, 2015, 2017) w obserwowanej populacji, lecz nasilenie zmian neuropatologicznych jeszcze nie wpłynęło znacząco na różnice w funkcjonowaniu poznawczym.

Ocena w zakresie miar drugorzędowych (pamięć, funkcje wykonawcze, funkcjonowanie socjalne), w tym progresji zaników struktur hipokampa, wskazała na istotnie lepsze wyniki w grupie badanej, szczególnie u osób ściśle przestrzegających protokołu, a także tych z wyjściowo najwyższym wynikiem MMSE. Wynika z tego, że jak najwcześniejsze i regularne przyjmowanie preparatu Souvenaid® przynosi najlepsze efekty (Visser *et al.*, 2016). W ocenie wolumetrii hipokampów osoby z grupy przyjmującej placebo miały o prawie 40% większy zanik w obrębie przyśrodkowych części płatów skroniowych niż osoby z grupy badawczej. Hipokampy są strukturami regulującymi kluczowe dla AD konsolidowanie śladów pamięciowych. Niemniej jednak trzeba jeszcze poczekać na dalsze rezultaty badań korelacji zaników hipokampów z funkcjonowaniem poznawczym u osób przyjmujących Souvenaid®. Wynika to z dobrze już udokumentowanego w literaturze zjawiska braku pośredniego przełożenia objętości struktur mózgowych na stan poznawczy pacjentów z AD (Snowdon, 2003).

Podobnie jak w poprzednich badaniach, w LipiDiDiet pojawiały się sporadycznie łagodne działania niepożądane, ale nie były one związane z przyjmowaniem preparatu Souvenaid®. Trwająca 2 lata obserwacja potwierdziła, iż jest to bezpieczna substancja, a sama forma preparatu i łatwość jego przyjmowania mogą być pomocne w przypadku ograniczeń fizycznych, problemów emocjonalnych i społecznych oraz – przede wszystkim – błędnych nawyków żywieniowych u osób z AD.

## OMÓWIENIE

Naukowcy odpowiedzialni za raport z badania LipiDiDiet wskazują, iż jest to badanie negatywne, ponieważ w okresie obserwacji nie uzyskano znaczących zmian w zakresie miar pierwszorzędowych pomiędzy osobami przyjmującymi preparat i tymi, które przyjmowały placebo. Niemniej jednak kilka kwestii wymaga nieco szerszej dyskusji.

W poprzednich badaniach nad skutecznością preparatu Souvenaid® brali udział chorzy z rozpoznaniem już otępieniem, w którym przestaje działać rezerwa mózgowa, a zmiany następują lawinowo. Pacjenci z otępieniem w AD mają wyraźne deficyty poznawcze, utrudniające codzienne funkcjonowanie i wymagające co najmniej monitorowania ze strony innych osób. W takiej fazie łatwiej zauważyć i zmierzyć deficyty, ponieważ – w przeciwieństwie do fazy prodromalnej – poznawczy stan wyjściowy charakteryzuje się obniżonymi wynikami, a spadek jest obserwowalny. U wysoko funkcjonujących intelektualnie osób z prodromalnym AD, jeszcze w pełni samodzielnych i mających rozbudowaną rezerwę poznawczą, wstępne wyniki testów kognitywnych często osiągają maksymalne wartości i przez długi czas nie spadają, pomimo toczącego się już procesu neurodegeneracyjnego.

Dyskusyjne z neuropsychologicznego punktu widzenia wydaje się również założenie, iż wybrane przez badaczy podskale NTB najlepiej oddają zmiany związane z alzheimerowskim procesem neurozwyrodnieniowym. Na wyniki oceny pamięci epizodycznej wpływ mają przede wszystkim zaburzenia koncentracji uwagi oraz dysfunkcje wykonawcze, które są charakterystyczne dla procesu starzenia się. Do miar pierwszorzędowych zaliczono pojedyncze testy oceniające zarówno funkcje wykonawcze, jak i koncentrację uwagi. Wykorzystana w projekcie fluencja kategoriałowa jest bardziej miarą pamięci semantycznej, która ulega zaburzeniu dopiero na późniejszych etapach AD. Wynik podtestu Symbole Cyfr, polegającego na podstawieniu właściwych znaków przypisanym liczbom na arkuszu, w znacznym stopniu zależy od sprawności analizatora wzrokowego, szybkości psychomotorycznej i koordynacji ruchowej, które mogą być u osób starszych zaburzone z powodu zmian związanych z wiekiem, a nie samej choroby neurozwyrodnieniowej. Wśród miar drugorzędowych także znalazły się inne aspekty pamięci epizodycznej oraz innych funkcji – nie tylko poznawczych – a te z kolei okazały się znacząco lepsze u osób regularnie przyjmujących Souvenaid®.

Kilka ostatnich lat przyniosło znaczące zmiany w kryteriach rozpoznawania AD: poza specyficznymi problemami w zakresie pamięci epizodycznej, wymagającymi obiektywnego potwierdzenia za pomocą specjalnych metod diagnozy neuropsychologicznej, konieczne jest potwierdzenie diagnozy przy użyciu któregoś z uznanych i rekomendowanych biomarkerów AD. Uczestnicy badania LipiDiDiet mogli nie do końca spełniać kryteria rozpoznania prodromalnej AD, jako że kwalifikowano ich



jeszcze przed opublikowaniem kryteriów przez Dubois i wsp. w 2014 roku. Możliwe zatem, iż w badaniu wzięli udział również pacjenci bez AD, ale z innego typu otępieniem.

Wiek badanych różnił się znacząco (55–85 lat), co świadczy o tym, iż pomimo diagnozy AD prawdopodobnie były to zarówno osoby z AD o wczesnym początku (EOAD), jak i te z AD o późnym początku (*late onset AD*, LOAD). Obraz kliniczny i przebieg schorzenia w tych wariantach AD jest odmienny, co mogło wpłynąć na wyniki. Większość pacjentów z EOAD nie prezentuje typowego, amnestycznego wariantu AD, progresja jest u nich nieco szybsza, a przebieg bardziej gwałtowny (Sitek *et al.*, 2015). Było to obserwowalne także w polskim badaniu (2 z 12 osób miały EOAD, u jednej znacząco szybko doszło do pogorszenia stanu poznawczego i zachowania) (Barczak *et al.*, 2016).

Nieco niedoceniany wydaje się wpływ preparatu Souvenaid® na pozapoznawcze aspekty funkcjonowania pacjentów z AD. W badaniu LipiDiDiet udowodniono dobroczynny wpływ preparatu na funkcjonowanie socjalne (istotna różnica w ocenie dokonanej za pomocą skali CDR-SB na korzyść osób z grupy badanej ściśle przestrzegających protokołu). Istnieją też badania wskazujące na pozytywny wpływ produktu Souvenaid® na opanowywanie zaburzeń zachowania i funkcjonowanie socjalne w otępieniu czołowo-skroniowym, w którego przypadku zazwyczaj zawodzi metody powszechnie stosowane w innych typach otępienia (Pardini *et al.*, 2015). Sama charakterystyka populacji w badaniu LipiDiDiet nie do końca pozwala na ocenę wpływu preparatu na zaburzenia funkcjonowania socjalnego i zachowania – była to bowiem grupa, w której z powodu nieznacznego zaawansowania choroby wyraźne zaburzenia zachowania i znaczące trudności w codziennym funkcjonowaniu jeszcze nie występują, a pacjenci nie wymagają opieki innych osób.

Chociaż poprzednie badania trwały znacznie krócej, to mimo wszystko okres 24 miesięcy obserwacji może nie być wystarczający do ujawnienia się różnic w funkcjonowaniu pacjentów, szczególnie jeśli diagnoza została postawiona bardzo wcześnie, na podstawie oceny biomarkerów. Przeciętny czas konwersji łagodnych zaburzeń poznawczych (ŁZP) do otępienia wynosi około 3 lat (Mitchell i Shiri-Feshki, 2009), natomiast u osób z subiektywnymi skargami poznawczymi, u których podłożem zmian jest AD – nawet kilkanaście lat (Garcia-Ptacek *et al.*, 2016). Prawdopodobnie na pozytywne efekty długotrwałego podawania preparatu Souvenaid® trzeba będzie jeszcze poczekać – może je wykazać analiza stopnia konwersji do otępienia w obu badanych grupach, co jest założeniem późniejszego etapu projektu LipiDiDiet. Kolejne 4 lata przyniosą dane dotyczące zmian na poziomie neurochemicznym (ocena biomarkerów z płynu mózgowo-rdzeniowego) i biochemicznym (analiza krwi obwodowej). Badacze wskazują, iż wpływ regularnego przyjmowania preparatu Souvenaid® na funkcjonowanie socjalne jest

istotny, ponieważ właśnie tego aspektu dotyczą oczekiwania opiekunów osób z AD. Zmiany w zakresie pamięci i innych funkcji poznawczych są obszarem zainteresowania klinicystów, przede wszystkim neuropsychologów, i w większości przypadków nie przekładają się bezpośrednio na funkcjonowanie socjalne pacjentów. W codziennym życiu kluczowe są raczej koncentracja uwagi i funkcje wykonawcze, a nie pamięć epizodyczna. Chory wykonujący bez zakłóceń swoje codzienne, rutynowe czynności nie budzi niepokoju otoczenia, mimo że w badaniu neuropsychologicznym obserwuje się głębokie zaburzenia pamięci epizodycznej (jest to zarazem powód zbyt późnego zgłaszania się pacjentów do lekarzy specjalistów zajmujących się otępieniem) (Barczak, 2017).

Opiekunowie osób z otępieniem w przebiegu AD podkreślają, iż najważniejsza jest dla nich samodzielność chorego, przekładająca się na mniejsze ich obciążenie i wyczerpanie. Dalsze badania nad preparatem Souvenaid® mogą wykazać, że jego regularne przyjmowanie pozwoli na jak najdłuższe zachowanie samodzielności i niezależności pacjentów, co odciąży opiekunów i zredukuje koszty społeczne. Wpisuje się to w światowe programy dotyczące prewencji otępienia, w których nacisk kładzie się na jak najwcześniejsze interwencje farmakologiczne i pozafarmakologiczne u osób z rozpoznaną już chorobą neurodegeneracyjną, ale w fazie przedotępiennej (Barczak, 2014). Takie postępowanie zakłada oczywiście wczesną i trafną diagnozę, a co za tym idzie – stosowanie technik prewencyjnych i interwencyjnych u wszystkich chorych, szczególnie zaś u tych, u których rozpoznano zaburzenia poznawcze (Barczak *et al.*, 2016).

## PODSUMOWANIE

Stosowanie nutraceutyków, takich jak Souvenaid®, jest skutecznym, prostym, łatwo dostępnym, a przede wszystkim bezpiecznym sposobem na zapobieganie nasilaniu się zmian poznawczych i pozapoznawczych u osób z AD. Pomimo negatywnego wyniku tego etapu badania LipiDiDiet i niespełnienia wstępnych oczekiwań na ostateczne konkluzje należy jeszcze poczekać. Obecne wyniki mają charakter jedynie wstępny, badania są w toku, a cały projekt przewidziano na 6 lat. Udowodniony już pozytywny wpływ preparatu Souvenaid® na funkcjonowanie chorych z łagodną postacią otępienia w przebiegu AD pozwala oczekiwać z dużym prawdopodobieństwem, że dalsze badania potwierdzą skuteczność preparatu w zakresie poprawy funkcji poznawczych u pacjentów z AD w różnych stadiach zaawansowania (Cummings *et al.*, 2017).

### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji. Jednocześnie pragnie poinformować, że jest członkiem międzynarodowego panelu ekspertów oraz konsultantem firmy Nutricia Medyczna Sp. z o.o.*

## Piśmiennictwo

- Barczak A: Jak rozpoznać pierwsze objawy otępienia? *Med Dypł* 2017; 26 (2): 60–67.
- Barczak A: Wykształcenie, aktywność umysłowa i socjalna jako czynniki protekcyjne otępienia. *Aktual Neurol* 2014; 14: 161–166.
- Barczak A, Chodakowska-Żebrowska M, Pfeffer-Baczk A *et al.*: Czy interwencje żywieniowe mogą poprawić funkcje poznawcze u osób z chorobą Alzheimera? Badanie oceniające skuteczność preparatu Souvenaid® – doświadczenia własne. *Neuroedu.pl*. Wydawnictwo portalu edukacyjnego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Via Medica, Gdańsk 2016: 5–12.
- Cummings J, Scheltens P, McKeith I *et al.*: Effect size analyses of Souvenaid in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dis* 2017; 55: 1131–1113.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C *et al.*: Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614–629.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198.
- Garcia-Ptacek S, Eriksdotter M, Jelic V *et al.*: Subjective cognitive impairment: towards early identification of Alzheimer disease. *Neurologia* 2016; 31: 562–571.
- Harrison J, Minassian SL, Jenkins L *et al.*: A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials. *Arch Neurol* 2007; 64: 1323–1329.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL *et al.*: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566–572.
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M: Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 252–265.
- Mohs RC, Knopman D, Petersen RC *et al.*: Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. *The Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 2: S13–S21.
- Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R *et al.*: Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis* 2015; 44: 471–480.
- Pardini M, Serrati C, Guida S *et al.*: Souvenaid reduces behavioral deficits and improves social cognition skills in frontotemporal dementia: a proof-of-concept study. *Neurodegener Dis* 2015; 15: 58–62.
- Rijpma A, Meulenbroek O, van Hees AMJ *et al.*: Effects of Souvenaid on plasma micronutrient levels and fatty acid profiles in mild and mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7: 51.
- Rijpma A, van der Graaf M, Lansbergen MM *et al.*: The medical food Souvenaid affects brain phospholipid metabolism in mild Alzheimer's disease: results from a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 51.
- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FRJ *et al.*: Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 1–10.e1.
- Scheltens P, Twisk JWR, Blesa R *et al.*: Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 225–236.
- Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S *et al.*: The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2013; 5: 59.
- Sitek EJ, Barczak A, Harciarek M: Neuropsychological assessment and differential diagnosis in young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38: 265–279.
- Sławek J: Wpływ czynników odżywczych na funkcje poznawcze – nowa, skuteczna interwencja? *Neuroedu.pl*. Wydawnictwo portalu edukacyjnego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Via Medica, Gdańsk 2016: 1–4.
- Snowdon DA; Nun Study: Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 450–454.
- Sobów T, Kłoszewska I: Inhibitory cholinesterazy jako leki „naczyniowe”. *Postępy Psychiatr Neurol* 2007; 16: 75–79.
- Soininen H, Visser P, Kivipelto M *et al.*: A clinical trial investigating the effects of Fortasyn Connect (Souvenaid) in prodromal Alzheimer's disease: results of the LipiDiDiet study. *Neurobiol Aging* 2016; 39 Suppl 1: S23.
- Suh GH, Ju YS, Yeon BK *et al.*: A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 817–824.
- Szczygieł B, Gawęł M, Ukleja M *et al.*: Rola wybranych składników odżywczych we wspomaganiu leczenia farmakologicznego choroby Alzheimera. *Pol Przegl Neurol* 2014; 10: 38–46.
- Visser PJ, Soininen H, ten Kate M *et al.*: Effects of Fortasyn Connect (Souvenaid) on longitudinal brain atrophy measures in prodromal Alzheimer's disease: results of the double-blind randomized controlled LipiDiDiet trial. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 1135–1136.